

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die Strahlentherapie ist eine effektive Methode zur Behandlung solider Tumoren. Mehr als 50 % der Patienten werden im Verlauf ihrer Erkrankung bestrahlt. Zur weiteren Verbesserung der Therapieeffizienz ist es notwendig, bestimmte Prozesse im Tumor besser zu verstehen. Hierzu zählen wachstumsbeeinflussende Vorgänge wie Durchblutung, Sauerstoffmangel, Stoffwechselprozesse und deren Interaktionen. Eine bildgebende Darstellung jener Prozesse soll bei der Erstellung des Bestrahlungsplanes berücksichtigt werden und somit die Heilungsaussichten maßgeblich steigern. Derzeit bietet die „Positronen-Emissions-Tomographie“ (PET) eine technische Möglichkeit, um z. B. den Zucker-Stoffwechsel darzustellen. Hierfür werden dem Patienten sogenannte Radio-Tracer, d. h. mit radioaktiven Stoffen gekoppelte Substanzen, verabreicht, welche mit dem PET-Gerät detektiert werden. Um dieses „funktionelle Imaging“ weiter zu verbessern, sind präklinische Studien in der Maus notwendig. Hierfür werden dem Menschen angepasste Mausmodelle verwendet, bei welchen den Tieren humane Tumoren transplantiert und diese mittels Strahlentherapie behandelt werden. Die erzielte Wirkung auf die oben genannten Prozesse wird mittels PET-Aufnahmen zu bestimmten Zeitpunkten im Laufe der Therapie erfasst und ausgewertet. Dadurch können grundlegende Aussagen über die Tumorbilogie getroffen und Behandlungspläne angepasst werden.

zu erwartender Nutzen: Die Erforschung der Tumorbilogie mit Hilfe Patienten-relevanter Bildgebungstechniken ist ein wichtiger Bestandteil der Optimierung der Strahlentherapie und der Tumorheilungschancen. Im vorliegenden Versuchsvorhaben sollen PET-Tracer in einem etablierten Mausmodell getestet werden, um strahlen-induzierte Prozesse des Tumors und deren Einfluss auf die Tumorbekämpfung darzustellen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die voraussichtliche Belastung der Versuchstiere während der Handhabung, Tumortransplantation, Bestrahlung und PET-Messungen, die mit Schmerzen und Leiden einhergehen, ist als gering bis mittelgradig einzuschätzen. Zur Minimierung der Schmerzen, des Leidens und der Ängste werden die Versuchstiere während der Tumortransplantation und Bestrahlung anästhesiert. Nach erfolgten Behandlungen werden die Versuchstiere engmaschig kontrolliert und die Wachstumsrate des Tumors verfolgt. Ab einer starken Gewichtsabnahme, Leiden oder einem großen Tumolvolumen werden die Tiere getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

910 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Für die vorliegenden Untersuchungen der bildgebenden Darstellung der Tumorbilogie im zeitlichen Verlauf der Strahlenreaktion sind Tierversuche unerlässlich. Es existieren keine geeigneten in-vitro oder ex-vivo Gewebe- oder Organmodelle, welche eine ausreichend langfristige Erfassung der Tumormorphologie und -funktion erlauben. Damit ist das Versuchsziel mit anderen Methoden als dem Tierversuch nicht zu erreichen.

Verminderung: Das vorliegende Versuchsvorhaben erfolgt auf der Basis einer eingehenden biometrischen Planung. Alle Experimente, Tiergruppen und Gruppengrößen sind auf das absolut notwendige Maß beschränkt, aber zum Erreichen des Versuchszieles unerlässlich. Die größtmögliche Standardisierung der Experimente erlaubt eine Minimierung der Tierzahlen. Zu den diesbezüglichen Maßnahmen zählen die Verwendung von Tieren eines etablierten Inzucht-Stammes und die Festlegung des Alters der Versuchstiere auf eine gewisse Spannbreite.

Verfeinerung: Alle Experimente erfolgen an einem seit langem etablierten und akzeptierten Tiermodell, der subkutanen Tumortransplantation bei der Maus des Inzucht-Stammes NMRI nu/nu. Die Tumortransplantation erfolgt unter Narkose. Nach dem Abklingen der Narkose verhalten sich die Tiere normal, sodass von keiner länger dauernden Belastung durch den operativen Eingriff auszugehen ist. Die Bestrahlung des Tumors selbst ist nicht mit schmerzhaften Zuständen verbunden; die Narkose erfolgt hier lediglich zur Immobilisierung und Sicherstellung einer ordnungsgemäßen Bestrahlung unter größtmöglichem Ausschluss anderer Gewebe (und damit der Belastung der Tiere). Die Tumolvolumenmessung ist schmerzfrei und das hierzu notwendige Halten der Tiere in der Hand wird als nicht belastend eingestuft. Die PET-Messungen sowie die Verabreichung der Tracer sind wirkungsfrei; die Narkose erfolgt hier ebenfalls nur zur Immobilisierung und Gewährleistung einer möglichst bewegungsfreien Aufnahme.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Brustkrebs ist weltweit die zweithäufigste invasive Tumorerkrankung und die fünfte Todesursache bei Krebserkrankungen (522 000 Todesfälle/Jahr). Er ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen und die häufigste krebsbedingte Todesursache in Entwicklungsländern (324.000 Todesfälle, 14,3% der Gesamtmenge), während es in den Industriestaaten die zweithäufigste nach Lungenkrebs ist (198.000 Todesfälle/Jahre), 15,4%). 6 bis 10% der Frauen erleiden bereits bei Diagnosestellung Metastasen, eine Zahl, die in Entwicklungsländern bis zu 60% beträgt. Je nach Entwicklungsstadium, Tumorbilogie und Art des Behandlungsschemas verzeichnen zwischen 30 und 50% der Frauen mit frühem Brustkrebs ein Rezidiv. Darüber hinaus besteht beim Brustkrebs viele Subtypen, die ihrerseits spezifische Morphologien und klinische Folgen aufweisen. Dazu gehört auch die Überexpression des membranständigen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors 2 (HER2), der für den Transmembranrezeptor für Wachstumsfaktoren wie den epidermalen Wachstumsfaktor kodiert. 15 bis 20% des invasiven Brustkrebses überexprimierten HER2 geht mit einem erhöhten Rezidivrisiko, einer schlechten Prognose und einem reduzierten Überleben einher. Demzufolge stellt die Entwicklung eines effektiven auf HER2-zielgerichteten Arzneimittels eine große Herausforderung bei der Behandlung von Brustkrebs dar. Während des letzten Jahrzehnts entwickelten sich HER2-zielgerichtete therapeutische Ansätze mit einer positiven Auswirkung auf das Überleben der Patientin/des Patienten. Allerdings bleibt das Targeting dieses Präparates begrenzt. Exosomen sind kleine membrangebundene Partikel, die von gesunden, erkrankten und neoplastischen Zellen freigesetzt werden und in Blut und anderen Körperflüssigkeiten vorkommen. Wie Liposomen können sie durch Membranmodifikationen auf spezifische Gewebe gerichtet und potenziell mit therapeutischen Wirkstoffen beladen werden. Unter Verwendung von Darpin-positiven, mit ^{99m}Tc-Radiotracer radioaktiv markierten Exosomen, planen wir ihre Bioverteilung im Brusttumormodell von Nacktmäusen durch SPECT imaging zu überwachen. Das Targeting dieser Exosomen wird durch die Bindung von Darpin an den HER2-Rezeptor erreicht, was in weiterer Folge dazu verwendet werden kann, therapeutische Mittel direkt auf Tumorzellen zu zielen.

2. Art und Anzahl der Tiere

32 weibliche Balb/c-Nacktmäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung (Replacement): Vorangehende Experimente wurden an gut etablierten Zelllinien durchgeführt und zeigten erfolgreich die Anhaftung und Aufnahme von Exosomen durch die Zellen. Um die Bioverteilung innerhalb eines Organismus weiter aufzuzeigen, müssen weitere Untersuchungen an Wirbeltieren durchgeführt werden. Mäuse stellen die kleinsten Wirbeltiere dar, die einen Phänotyp aufweisen, der auf Menschen übertragen werden kann, während sie gleichzeitig einen ausreichend hohen Grad an physiologischer Ähnlichkeit und genetischer Homologie mit Menschen aufweisen.

Verminderung (Reduction): Die Anzahl der verwendeten Tiere wurde durch die Durchführung einer statistischen Leistungsanalyse minimiert, und wir haben ermittelt, dass der Mittelwert und die Standardabweichung typischerweise eine Gruppengröße zwischen 24 und 32 Tieren erfordern, um eine statistische Signifikanz zu erzielen ohne Verschwendung von Tieren.

Verfeinerung (Refinement): Tierhaltung und Methodik werden unter standardisierten Bedingungen durchgeführt, so dass die biologische Variabilität der Ergebnisse auf ein Minimum reduziert wird. Die Mäuse werden in Gruppen in aufbereiteten Käfigen gehalten (einschließlich Papier und Papierrollen) und von ausgebildeten Tierpflegern/Tierpflegerinnen gepflegt und von Tierärzten/Tierärztinnen überwacht. Um Schmerzen und Leiden der Mäuse zu minimieren, werden wir sie genau überwachen und bei Auftreten von Symptomen bei einer Maus wird diese begutachtet und bei unzumutbarem Leiden möglichst schmerzlos getötet.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Bis heute ist nicht bekannt welcher zerebrale Perfusionsdruck (CPP) während der Herz-Lungen-Wiederbelebung notwendig ist, um das Gehirn ausreichend mit Sauerstoff und Glucose zu versorgen. Eine reine Herzdruckmassage reicht aufgrund der im Herzkreislaufstillstand eintretenden Vasoplegie in der Regel nicht aus, um ausreichende Perfusionsdrücke zu erzeugen. Deshalb wird laut aktuellen Reanimations-Leitlinien der Einsatz von Adrenalin empfohlen. Adrenalin führt über alpha-1 Adrenozeptoren in den peripheren Gefäßen zu einer Vasokonstriktion und dadurch zu einer Steigerung der Perfusionsdrücke. Allerdings herrscht sowohl über die Dosis, Zeitpunkt der ersten Gabe sowie über weitere Gaben eine rege wissenschaftliche Diskussion. Mit unserem Neuromonitoring-Modell am Schwein, welches neben der Nahe Infrarot Spektroskopie, die Messung des Sauerstoffpartialdrucks im Hirngewebe, der zerebralen Mikrodialyse, der zerebralen Mikrozirkulation, des CPP und der zerebral-venösen Sauerstoffsättigung umfasst, sind wir in der Lage die komplexen Zusammenhänge während eines Herzkreislaufstillstands und die Auswirkungen unterschiedlicher CPP Niveaus auf die zerebrale Durchblutung, Sauerstoffversorgung und des Metabolismus während und nach Herz-Lungen-Wiederbelebung darzustellen und zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Trotz intensiver Forschung hat sich in den letzten Jahrzehnten das Überleben und das neurologische Outcome nach einem Herzstillstand kaum verbessert. Um neue Strategien, v.a. in Bezug auf die Dosierung und das Timing der Adrenalingabe während der Herz-Lungen-Wiederbelebung muss zunächst ein CPP-Zielwert gefunden werden, der mit einer ausreichenden Durchblutung und Sauerstoffversorgung des Gehirns einhergeht. In der Folge könnte man eine individualisierte Adrenalindosis finden oder das Timing der Adrenalingabe optimieren und so womöglich das Überleben und das neurologische Outcome von Herzstillstandpatienten verbessern. Dies hätte einen hohen ethischen, medizinischen und wirtschaftlichen Stellenwert.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Während der gesamten Studienphase sind die Tiere in tiefer Narkose, und erlangen das Bewusstsein nicht wieder. Die Narkose wird von einem erfahrenen Anästhesisten durchgeführt und entspricht Humanstandard. Schmerzen und Leiden der Tiere sind daher nicht zu erwarten. Die Belastung der Tiere wird dadurch auf ein Minimum begrenzt. Am Versuchsende werden die Tiere, noch in tiefer Narkose liegend, schmerzfrei und schonend eingeschläfert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Studie sind max. 90 Hausschweine im Alter von ca. 12-16 Wochen mit einem Gewicht von ca. 35 - 45 kg vorgesehen.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die klinische Durchführung der Studie am Menschen ist nicht möglich und ethisch nicht denkbar/vertretbar. Die Reanimationsforschung erfolgt international seit Jahrzehnten am Schweinmodell, da Kreislauf- und Atmungssystem des Schweines dem Kreislauf- und Atmungssystem des Menschen sehr ähnlich sind. Die Versuchsergebnisse sind daher besser interpretier- und vergleichbar. Eine Untersuchung an einzelnen Organen oder Zellkulturen ist ebenfalls nicht sinnvoll und klinisch nicht relevant, da nur die Betrachtung des gesamten Organismus aussagekräftige Ergebnisse gewonnen werden können.

Verminderung: Für diese Studie wird durch laufende Fallzahlberechnungen die Anzahl der Tiere auf ein Minimum reduziert, um noch statistisch aussagekräftige Werte zu erhalten. Die Ergebnisse der geplanten Studie sollen in einem oder mehreren internationalen peer-reviewed Journalen veröffentlicht werden. Auch das sollte das Risiko von unnötig, doppelt durchgeführten Studien verringern.

Verfeinerung: Um das Wohlbefinden der Tiere zu gewährleisten, werden immer zumindest zwei Tiere gehalten. Zweimal täglich wird eine Visite und zweimal täglich eine Reinigung durchgeführt. Die Boxen sind sehr groß und werden mit viel Stroh eingestreut. Zur Beschäftigung stehen den Tieren Antistressbälle zur Verfügung. Die Fütterung erfolgt mit demselben Futter, das beim Zuchtbetrieb verwendet wurde. Vor dem Transport in unser Labor werden die Tiere mit einer intramuskulären Spritze mit sediert. Dadurch schlafen die Tiere ein und werden in warmer Umgebung in einer Transportkiste mit Stroheinlage zum Operationssaal gebracht. Während des gesamten Versuchs werden die Tiere durch einen erfahrenen Anästhesisten narkotisiert und verspüren keinerlei Schmerzen oder Leiden. Dadurch wird ihre Belastung auf ein Minimum begrenzt. Nach Versuche werden die Tiere in tiefer Narkose schmerzfrei eingeschläfert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

HINTERGRUND: Die wichtige Rolle des angeborenen Immunsystems bei der Transplantation ist unbestritten. Allerdings bedarf es dringend der exakten molekularen und zellulären Identifizierung dem Organschaden bei Transplantationen zugrundeliegenden Regulatoren, welcher klinisch ein weiterhin ungelöstes Problem in der Transplantation solider Organe darstellt. Kürzlich wurde ein Rezeptor des angeborenen Immunsystems als vielversprechendes Molekül postuliert. Allerdings wurde die Rolle des Rezeptors nicht in einem Modell der soliden Organtransplantation studiert.

METHODEN/STUDIENPLAN: Anhand eines Herztransplantations (HTx) Modells in der Maus wird die Hypothese überprüft, ob der Immunrezeptor als Angriffsziel für eine mögliche medikamentöse Therapie zur Reduktion des Organschadens nach Transplantation verhindert werden kann. Hierzu werden männliche Herzen in Empfänger-Mäuse transplantiert. Transplantatfunktion, histologischer Schaden, und Expression inflammatorischer Marker werden analysiert. Weiters wird untersucht, ob die Applikation eines Immunrezeptor-Inhibitors bei Mäusen zur Verbesserung des Transplantatüberlebens führen kann. Abschließend erfolgt zum Ausschluss etwaiger geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf die Wirksamkeit eines Inhibitors die HTx bei rein weiblichen Empfängertieren. **SCHLUSSFOLGERUNG:** Die detaillierte Analyse der Rolle des Immunrezeptors auf den Organschaden im Rahmen der Herztransplantation könnte tiefere Einblicke in die Mechanismen erlauben. Dies könnte zur Entwicklung neuer pharmakologischer Ansätze zur Prävention des Organschadens bei Transplantation beitragen.

zu erwartender Nutzen: Die detaillierte Analyse der Rolle des speziellen Immunrezeptors im Rahmen der Herztransplantation könnte tiefere Einblicke in die Mechanismen erlauben welche der Genese des Organschadens im Rahmen der Transplantation klinisch beobachteten, nachteiligen Effekte zugrunde liegt. Dies könnte zur Entwicklung neuer pharmakologischer Ansätze zur Vorbeugung des Organschadens beitragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In der geplanten Studie wird eine heterotope Herztransplantation in der Maus durchgeführt. Die in der Studie angewandte Herztransplantation erfolgt nach einem streng standardisierten, seit Jahren etablierten und rezent publizierten Protokoll. Anästhesie und Analgesie werden hierbei auf höchstem Standard durchgeführt, sodass perioperative Belastung und Schmerzen auf

ein geringst-mögliches Maß reduziert werden. Anzumerken ist, dass die Hälfte der Tiere als Organspender dient, was mit dem Leben nicht vereinbar ist.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden innerhalb von 3 Jahren maximal 154 Mäuse verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Um den IRI im Rahmen der Transplantation erfassen zu können bedarf es eines in vivo Transplantationsmodells um eine bestmögliche Übertragbarkeit der gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen gewährleisten zu können. Ebenso verhält es sich mit funktionellen Analysen nach Transplantation (Echokardiographie etc). Um spezifische Unterschiede einzelner Immunzell-Subtypen zu beleuchten kann jedoch auf eine ex vivo Analyse gewechselt werden, was in der vorliegenden Studie geplant ist.

Verminderung: Aufgrund der Standardisierung des Modells und der Erfahrung aus zahlreichen in unserem Labor durchgeführten, vorangegangenen Studien welche das Herztransplantationsmodell beinhalteten, ist eine Neu-Etablierung nicht nötig. Daher können die Tierversuche auf eine notwendige Mindestanzahl reduziert werden, welche eine sinnvolle wissenschaftliche Aufarbeitung und statistische Signifikanz gestattet.

Verfeinerung: Nach Ankunft der Tiere in Gruppen von maximal sieben Mäusen in adäquaten Käfigen mit reichlich Einstreu und Unterschlupf entsprechend ihrem Sozialverhalten untergebracht. Im Rahmen einer Eingewöhnungsphase für zumindest eine Woche werden die Tiere nur wenn erforderlich gestört. Postoperativ werden die Tiere zur Erholung einzeln gehalten und mit adäquater Schmerzmedikation versorgt, wobei Temperatur und Flüssigkeitssubstitution regelmäßig kontrolliert werden. Für den seltenen Fall einer Komplikation (z. B. Nachblutung) werden jeweilig die Tiere umgehend, schmerzlos eingeschläfert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen zu erwartender Nutzen: Periodontitis (Parodontitis) (PD) ist eine pandemische Erkrankung, die weltweit 40% der Bevölkerung befällt. Immer noch wird angenommen, dass PD aufgrund erhöhter bakterieller Pathogenität entsteht. Neuere Daten sprechen jedoch dafür, dass eine Immunitätsdisregulierung der PD zu Grunde liegt. Um die Pathogenese der PD zu erforschen, ist ein neues Tiermodell für Experimental-PD erforderlich, welches einen Eingriff in den Signalverlauf der PD ermöglicht. Aufgrund der Analyse der existierenden Daten betreffend die Cytokin-Änderungen bei PD lässt sich ableiten, dass IL-23 das Master-Cytokin in PD sein könnte. Dementsprechend ist ein Tiermodell erforderlich, welches nicht nur die Entwicklung der Experimental-PD ermöglicht, sondern auch die Unterbindung bzw. die Milderung der PD durch die Unterbrechung des Signalverlaufs der PD. Da es sich um eine Neuentwicklung handelt, wird mit diesem Tierversuch die Machbarkeit / Feasibility des Modells und das Erproben der optimalen Dosierungen der Wirkstoffe, Dauer der experimentalen Einwirkungen und Modus der verabreichten Wirkstoffe überprüft (Pilotstudie).

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Großteil der experimentellen Eingriffe kann mit unterschiedlichen Methoden einer Schutzimpfung verglichen werden und belastet die Tiere nur gering. Die entwickelte Experimental-PD entspricht der Anfangs- und milden PD beim Menschen. Diese Phase der PD beim Menschen ist mit keinen Schmerzen und keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für dieses Tiermodell-Projekt werden insgesamt 24 Mäuse (strain C57BL/6J) benötigt.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: PD ist eine Krankheit, welche nicht nur alle zahnstützende Gewebe, sondern die gesamte Immunität involviert, daher ist eine Untersuchung der Pathogenese nur im gesamten Organismus durchführbar. Dasselbe gilt für ihre Funktionen und Aktivitäten im Zuge von Immunreaktionen. Aus diesem Grund können solche Vorgänge nur im Kontext mit dem gesamten Organismus untersucht werden. Die vorgeschlagenen Experimente erfordern daher die Durchführung von Tierversuchen.

Verminderung: Alle Tiere werden angekauft. Die Entstehung von für die Versuche ungeeigneten Tieren wird dadurch gänzlich vermieden. Da es sich um einen Pilotversuch handelt, wo deutliche Unterschiede bei der Krankheitsentwicklung zu erwarten sind, ist eine hypothesenbasierte statistische Auswertung nicht erforderlich, daher kann die Tieranzahl stark minimiert werden.

Verfeinerung: Das Projekt beruht ausschließlich auf seit Langem gut etablierten Methoden, die im Hinblick auf eine möglichst geringe Belastung der Tiere verfeinert sind. Spezifische Verfeinerungen im Projekt beinhalten dennoch die Verwendung einer möglichst leichten Anästhesie, um eingriffsbedingten Stress, z. B. durch längeres Fixieren der Tiere, zu vermeiden, andererseits aber auch die Vermeidung von Narkosen, wo diese einen größeren Stress verursachen würden als der eigentliche Eingriff, z. B. Injektionen. Bei Injektionen wird das jeweils kleinstmögliche Volumen in pyrogenfreien wässrigen Lösungen angestrebt. Auch das tierpflegende Personal ist in solche Experimente aktiv eingebunden und instruiert, allfällige Vorkommnisse unverzüglich an die Tierhaltungs- und Projektleitung zu kommunizieren.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Verletzungen des Kopfes können zu schwerwiegenden chronischen Folgeschäden wie Epilepsie, Demenz oder Parkinson führen. Ein Schädel Hirn Trauma (SHT) kann von einer leichten Erschütterung des Gehirnes (z. B.: Radunfall, Gewalt) bis zu einer massiven Krafteinwirkung (z. B.: Explosion) reichen. Die Mechanismen, welche zu einer Schädigung führen, sind die initiale Kraft welche das Hirn quetscht und schädigt, sowie die nachfolgenden Entzündungsprozesse welche zu einer weiteren Schädigung führen können. Bei diesen Entzündungsprozessen sind Eiweiße beteiligt, welche im Hirn normalerweise zentral regulatorische Funktionen übernehmen, bei einer Beschädigung aber auch Reparaturmechanismen in Gang setzen. Diese Eiweiße heißen Neuropeptide, dazu zählt auch Galanin. Verschiedene Modelle zeigen eine Beteiligung dieses Neuropeptides und seiner Rezeptoren bei der Regeneration des Nervensystems sowie bei entzündlichen Prozessen. Deshalb werden Tiere, welche Veränderungen des Galanin Systems aufweisen, in einem SHT Trauma Modell untersucht. Das Modell simuliert eine mittelschweres SHT, welches computergestützt erzeugt wird. Die anschließende postoperative Schmerzversorgung geht mit einer engen Überwachung der Tiere einher. Ein Teil der Tiere wird 24 h nach dem SHT schmerzfrei getötet, hier werden Hirn und Cerebrospinalflüssigkeit analysiert. Ein anderer Teil der Tiere wird nun über einen Zeitraum von 30 Tagen überwacht und durchläuft verschiedene motorische Tests und Verhaltenstests. Diese Tiere werden ebenso am Ende dieser 30 Tage schmerzfrei getötet, das Hirn sowie die Cerebrospinalflüssigkeit der Tiere wird ebenso genau analysiert um molekularbiologische Veränderungen aufzudecken. Im Falle von positiven Vorergebnissen werden weitere Tiere mit Galanin Rezeptor Agonisten intranasal behandelt um den dafür verantwortlichen Rezeptor zu identifizieren. Somit können die kurzfristigen Veränderungen (24 h) und die langfristigen (30 Tage) erfasst werden. Die Studie soll weitere Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit SHT erschließen und die Prognose der Patienten verbessern.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für den geplanten Versuch sind 335 Mäuse (C57BL6/N) davon 160 optional geplant.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Zur Erfüllung der 3 R wurden folgende Maßnahmen getroffen: Der Antrag folgte aufbauend auf signifikante in vitro und in vivo Daten, welche den dargestellten

Wirkmechanismus unterstützen und den Einsatz im Tiermodell rechtfertigen. Dies betrifft sowohl Daten unserer Arbeitsgruppe, als auch bereits veröffentlichter Publikationen. Zur Verminderung der eingesetzten Versuchstiere erfolgte eine statistische Optimierung der Anzahl sowie eine Vermeidung von doppelter Versuchsdurchführung. Das gewählte Modell des SHT vermindert die Belastung der Versuchstiere durch standardisierte Verfahrensschritte. Dieser wird zur Belastungsverminderung unter adäquater Anästhesie durchgeführt. Es wird größter Wert darauf gelegt, dass die Tiere sanft behandelt werden und sie minimal in ihrem täglichen Rhythmus gestört werden. Die gewählten Therapeutika sind ausnahmslos sowohl in Mausmodellen, als auch klinisch validiert und zeigen eine sehr gute nebenwirkungsarme Verträglichkeit. Um den Gesundheitszustand zu dokumentieren werden regelmäßig Untersuchungen nach einem standardisierten Katalog durchgeführt. Durch die Definierung von strikten Abbruchkriterien, welche sich sowohl auf das Ergebnis dieser Gesundheitsevaluierung beruht, wird die Belastung für die Versuchstiere minimiert. Die Tötung, wenn nötig, erfolgt schmerzfrei nach Tierversuchs-Verordnung 2012— TVV 2012 § 20: Zulässige Methoden zur Betäubung und Tötung von Tieren.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die Aufgabe des Immunsystems ist primär die Abwehr von Krankheitserregern und Fremdstoffen. Wenn die Regulation der Immunabwehr im Sinne einer Überreaktion fehlschlägt, kommt es zur Entstehung von Autoimmunerkrankungen oder Allergien, wobei hier der Körper gegen eigentlich harmlose Körperzellen (Autoimmunerkrankungen) bzw. eigentlich harmlose Fremdstoffe (Allergien) reagiert. Durch diese Überreaktionen des Immunsystems kommt es in weiter Folge zur Schädigung von Gewebe. Das Interesse unserer Forschungsgruppe gilt der Erforschung der Regulation von schädlichen Überempfindlichkeitsreaktionen und wie diese Reaktionen durch Manipulation des Stoffwechsels der Zellen (metabolische Manipulation) beeinflusst werden können. Im Rahmen unserer Studien benützen wir Wildtyp und transgene Mäuse, um die Bedeutung eines zentralen Moleküls im zellulären Stoffwechsel auf die Ausbildung von Überempfindlichkeitsreaktionen zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Ziel dieser Untersuchungen ist einerseits die Wechselwirkungen zwischen Stoffwechsel und Immunsystem besser zu verstehen und andererseits neue Interventionsmöglichkeiten durch die Kenntnis dieser Wechselwirkungen zu eröffnen. Mit den gewonnenen Erkenntnissen hoffen wir die Zusammenhänge zwischen Stoffwechsel und Immunsystem besser zu verstehen sowie neue Therapiemöglichkeiten bei Überempfindlichkeitsreaktionen aufzudecken.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Mäuse werden in verschiedenen immunologisch relevanten Fragestellungen (Krankheitsmodellen) untersucht. Um den Tieren hierbei jedoch unnötiges Leid zu ersparen, werden sie engmaschig überwacht und bei genau definierten Abbruchkriterien aus dem Versuch genommen. Im Rahmen der Studie soll unter anderem ein Allergiemodell sowie eine autoimmun-bedingte Darmentzündung an den Mäusen erforscht werden. Dies findet einerseits bei Wildtyp Mäusen statt (zur Testung potenzieller neuer Therapiemöglichkeiten) sowie an transgenen Mäusen. Um die Versuche mit den transgenen Mäusen durchführen zu können, muss vorher der Genotyp der Mäuse analysiert werden. Dies erfolgt primär durch die Entnahme einer kleinen Gewebeprobe am Schwanz. Hieraus wird DNA isoliert und die erforderlichen weiterführenden Untersuchungen durchgeführt. Dies stellt für die Tiere jedoch kaum eine Belastung dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

In diesem Projekt werden, bei voller Charakterisierung aller Genotypen, maximal 2.209 Mäuse unterschiedlichen Genotyps für Experimente verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Charakterisierung des Einflusses metabolischer Mechanismen auf die Entstehung pathologischer Immunantworten. Es sind bereits eine Vielzahl an Stimulationsversuchen an isolierten murinen Immunzellen in vitro durchgeführt worden. Die Tierbelastung erfolgt hierdurch aufgrund von fundierten Forschungsergebnissen.

Verminderung: Jedes Experiment wird unter standardisierten und international anerkannten Versuchsbedingungen durchgeführt, um die experimentellen Schwankungen zu reduzieren. Damit wird sichergestellt, dass, bei gleichzeitiger Einhaltung der notwendigen wissenschaftlichen Sorgfalt, die Tierzahl so niedrig wie möglich gehalten werden kann.

Verfeinerung: Alle Tiere werden unter standardisierten Bedingungen (geregelter Lichtzyklus, Luftfeuchtigkeit, Temperatur) in einem sogenannten „enriched environment“ (Papierrollen im Käfig um den Mäusen einen Unterschlupf zu ermöglichen, etc.) gehalten. Die Tiere werden während der Haltung und während eines Versuches regelmäßig beobachtet und für jeden experimentellen Ansatz werden auch klare Abbruchkriterien definiert, um unnötige Schmerzen und ein Leiden der Tiere zu vermeiden.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das Projekt dient der Entwicklung eines neuen Behandlungskonzepts der akuten respiratorischen Insuffizienz, deren Erscheinungsbild das akute schwere Lungenversagen (ARDS) oder akute Exazerbation einer chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) als einer der häufigsten Ursachen für die Aufnahme an einer Intensivstation gilt und sich durch eine sehr hohe Mortalität und Morbidität auszeichnet. Hauptaugenmerk der gesetzten Beatmungstherapien wird auf die Eingrenzung und Limitierung der mechanischen Beatmung, gelegt, da diese oftmals eine Schädigung der Lunge zur Folge hat. Seit 1979 wird das Verfahren der „Extrakorporalen CO₂ Eliminierung“ (ECCOR) angewandt um dem Blut CO₂ zu entziehen und Sauerstoff zuzuführen. Derzeitig eingesetzte Membran Eliminationsverfahren stoßen jedoch durch ihre Dimensionen, ihren Aufwand und ihre Komplikationen schnell an ihre Grenzen. Das neu entwickelte Membranmodul hingegen besitzt eine geringe Oberfläche bei ausreichender Effizienz um mit geringen Belastungen für den Patienten eingesetzt werden zu können. Der Katheter soll intravaskulär CO₂ aus dem Blut entfernen und bestehende Beatmungstechniken ergänzen, sodass eine milde und vor allem Lungen schützende Form der mechanischen Ventilation gewählt werden kann. Hierzu wird ein Membran-Kontraktor, bestehend aus einer Membran und einem integrierten Antrieb, in einem externen Kreislauf, zur Bilanzierung der Massentransporte, geführt. Das Blut wird durch eine Kanüle aus dem Versuchstier in den externen Kreislauf geleitet und nach dem Durchlauf des Membran-Kontraktors wieder zurückgeführt. Während der Testphase werden die Blutparameter pCO₂, pO₂ und der ph-Wert, sowie der Druck vor und nach dem Kontraktor, gemessen. Für die Auswirkungen der Blutpumpe auf das Blut wird die Hämolyse des Blutes bestimmt. Es handelt sich bei diesen Tierversuchen um „Akutversuche“. Nach i.m. Sedierung, erfolgt die Einleitung einer Vollnarkose (in sedierten Zustand). Alle weiteren Eingriffe werden in tiefer Narkose durchgeführt.

zu erwartender Nutzen: Entwicklung eines neuen, begleitenden Beatmungskonzeptes zur Verringerung der Lungenschädigung während der mechanischen Ventilation.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die verwendeten Versuchstiere werden narkotisiert und alle Interventionen werden ausschließlich an narkotisierten Versuchstieren durchgeführt. Nach Beendigung der Versuche werden die Tiere nicht mehr aus der Narkose geholt, sondern euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

10 Schweine

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Zur Bilanzierung des tatsächlichen Massetransportes über den Kontraktor sind Untersuchungen am lebenden Organismus erforderlich. Da diese Versuche zur Entwicklung bzw. Etablierung einer ergänzenden Methode in der Beatmungstechnik dienen, muss unter in vivo-Bedingungen getestet werden.

Verminderung: Durch vorhergegangene in vitro-Versuche wurde die zu erwartende Gasaustauschleistung abgeschätzt, sodass eine Erreichung der Zielparameter sehr wahrscheinlich ist. Hierdurch kann durch eine Bestätigung der Ergebnisse nach wenigen Versuchen, der Versuch abgebrochen werden, sodass die Anzahl an tatsächlich verwendeten Versuchstieren minimiert werden kann. Weiters werden die Ergebnisse zur Verifizierung eines Simulationsmodells verwendet, auf dessen Grundlage exaktere Voraussagen über das Verhalten des Kontraktors getroffen werden können, was die Zahl und den Bedarf an Folgeversuchen ebenfalls reduziert.

Verfeinerung: Alle Versuche sind als „Akutversuche“ konzipiert und werden unter tiefer Narkose durchgeführt. Die Antragsteller versichern alle möglichen Maßnahmen zu ergreifen, um ein Leiden der Tiere zu verhindern. Sollten die Zielparameter des Projektes bereits frühzeitig erreicht werden, wird auf weitere Versuchsdurchgänge zum Wohle der Tiere verzichtet.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Myeloische Neoplasien (MN) sind bösartige und aggressive Erkrankungen der Blutbildung (Hämatopoese). Trotz intensiver Therapiestrategien, die auch hochdosierte Chemotherapie und Stammzelltransplantation umfassen, ist die Prognose leider nach wie vor schlecht. Dies gilt insbesondere für PatientInnen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und myelodysplastischem Syndrom (MDS), wo die 5-Jahres Überlebensraten nach wie vor nur bei 20-30% liegen. Verursacht werden MN durch genetische Veränderungen in hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen. Eine große Rolle spielen dabei Veränderungen in der intrazellulären Signaltransduktion, welche normalerweise für die Aufrechterhaltung von Wachstum und Ausreifung der Blutstammzellen wichtig ist. In diesem Projekt untersuchen wir, wie die Rolle der intrazellulären Signaltransduktion in der Leukämieentstehung durch zusätzliche auftretende genetische Veränderungen beeinflusst wird. Dazu untersuchen wir ein Tumor-Suppressor-Gen, welches in MN häufig inaktiviert ist und bereits in Zellkulturstudien einen Einfluss auf die Aktivierung der Signaltransduktion hatte. Im genaueren verwenden wir dabei Mäuse mit pathologisch aktivierter Signaltransduktion und kombinieren diese mit Mäusen, die eine Inaktivierung dieses Tumor Suppressors aufweisen. Dabei untersuchen wir die Effekte auf die Aktivierung der intrazellulären Signaltransduktion, der Entstehung von MN und testen therapeutische Möglichkeiten mit zielgerichteter Therapie.

zu erwartender Nutzen: Durch die Durchführung dieses Projektes können wir mehr i) über die physiologische Hämatopoese, ii) über die Entstehung myeloischer Leukämien, und iii) über die biologische Funktion dieses Tumor Suppressors erfahren. Weiters können wir damit neue, zielgerichtete therapeutische Strategien testen und dadurch neue Therapiemöglichkeiten für Patienten eröffnen, die an diesen fatalen Erkrankungen leiden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden entweder spontan oder nach Bestrahlung und intravenöser Injektion von Leukämiezellen eine MN entwickeln. Durch Blutanalysen können wir diese jedoch bereits zu einem Zeitpunkt diagnostizieren, zu dem die Mause noch keinerlei Allgemeinsymptome haben. Zusätzlich werden wir diese MN durch die orale, subkutane oder intravenöse Verabreichung von zielgerichteten Substanzen behandeln. Die Tiere werden täglich überwacht, sollte es zu einem Fortschreiten der Erkrankung mit einer Verschlechterung des Zustandes mit Allgemeinsymptomen kommen, werden die Tiere sofort euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

2190 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Dieses Projekt beruht auf bereits publizierten in-vitro Vordaten, die in käuflich erwerbbarer Zelllinien erhoben wurden. Diese Untersuchungen können jedoch das Mikromilieu des Knochenmarks sowie Entstehung und Verlauf der MN nur insuffizient widerspiegeln. Auch die Auswirkungen von therapeutischen Interventionen können in-vitro nicht in vollem Umfang abgeklärt werden. Zur weiteren Abklärung und Bestätigung dieser bisherigen Ergebnisse sind die Mausversuche dieses Projektes daher unbedingt notwendig.

Verminderung: Die erforderliche Tierzahl wurde durch eine Beschränkung auf durch in-vitro Vordaten „sinnvolle“ Versuche optimiert. Zusätzlich wurde die minimal notwendige Mausezahl mittels statistischer Planung auf der Basis bestehender und vergleichbarer publizierter Daten ermittelt. Des Weiteren wurden die Zuchtstrategien optimiert, um Extrazüchtungen zu vermeiden.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter optimierten Bedingungen gehalten und von ausgebildeten TierpflegerInnen versorgt und regelmäßig durch das Tierärzteteam auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert. Als Enrichment bekommen die Mäuse Häuschen, Tunnel und Nistmaterial. Durch vorgeplante Blutanalysen wird eine Früherkennung der MN Entstehung gewährleistet, wodurch bereits Erkenntnisse gewonnen werden können, bevor die Maus Symptome entwickelt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Mykotoxine sind sekundäre Metabolite von zahlreichen Gattungen der Fusarium Schimmelpilze, welche weltweit in Getreide und Tierfutter natürlich auftreten.

Mykotoxine wirken bei Mensch und Tier toxisch. Die Effekte von Mykotoxinen auf die Gesundheit und Produktivität von Tieren sind vor allem für Schweine- und Geflügelproduzenten von beträchtlichem Interesse. Innerhalb der Fusarium Toxine sind Fumonisine (FUM) häufige Pilzkontaminationen von Mais und anderen Getreidearten. Untersuchungen zeigten, dass bereits zwischen 55 und 65% des weltweiten Futters und Mischfutters mit FUM kontaminiert sind. Da chemische und physikalische Entgiftungsmethoden von Fumonisin im Futtermittel im Großmaßstab nach wie vor unzureichend sind, ist die biologische Entgiftung in Form von Enzymen eine vielversprechende Alternative.

zu erwartender Nutzen: Das Enzym soll im Zuge der Nahrungsaufnahme zur Detoxifikation des Mykotoxins FUM führen und somit die Belastung der Tiere reduzieren. Diese Studie soll zeigen, ob die Verabreichung des Enzyms über das Futter beziehungsweise das Trinkwasser zu einer unterschiedlichen Entgiftung von Fumonisin im Verdauungstrakt von Schweinen führt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es wird keine Beeinträchtigung auf das Wohlergehen bzw. den Allgemeinzustand der in Gruppen gehaltenen Tiere erwartet.

2. Art und Anzahl der Tiere

72 Ö-HYB Absatzferkel (gemischtgeschlechtlich)

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung-Replacement: Die Beantwortung der Fragestellung in diesem Projekt ist nur am intakten Organismus möglich. Da neben den Performanceparametern, sowohl Blutproben als auch Kotproben analysiert werden sollen, um die Wirkung des Enzyms im intakten Organismus zu untersuchen, ist dies nicht basierend auf einer in vitro Studie möglich. Es kann nicht auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudie ausgewichen werden.

Verminderung-Reduction: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren (n = 18 pro Gruppe) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu

erhalten. Die tierindividuelle Beprobung erlaubt einen geringeren Einsatz von Tieren verglichen mit der Generierung von Poolproben aus einer Gruppe mit Wiederholungen.

Verfeinerung-Refinement: Die Tiere werden während der Versuchsdauer (42 Tage) in Buchten zu je 6 Tieren gehalten. Die Tiere haben ständig freien Zugang zu Wasser und dem gruppenspezifischen Futter, das altersgemäß und zur ad libitum Aufnahme angeboten wird. Sie werden von geschulten Personen sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich versorgt. Während des Projektes wird großer Wert daraufgelegt, Stress und Schmerz der Ferkel so gering wie möglich zu halten.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die Transplantation von soliden Organen stellt nach wie vor die Therapie der Wahl für Organversagen im Endstadium dar. Mit der bisherigen Weiterentwicklung der immunsuppressiven Therapie konnte eine Unterdrückung akuter Abstoßungsreaktionen und damit eine Verbesserung des Kurzzeit-Organüberlebens (bis zu einem Jahr) erreicht werden. Das Langzeit-Organüberleben (= mehr als ein Jahr) zeigt sich in den letzten Jahrzehnten hingegen weitgehend unverändert, da die Immunantwort nicht vollständig unterdrückt werden kann. Des Weiteren erhöht die dauerhafte Immunsuppression das Risiko für schwere Infektionen, Tumorerkrankungen sowie metabolische Störungen, und somit auch die Gefahr für den Empfänger trotz funktionsfähigem Spenderorgan verfrüht zu versterben. Folglich wäre ein Zustand der Toleranz erstrebenswert, in welchem der Empfänger das fremde Organ akzeptiert, ohne auf immunsuppressive Medikation angewiesen zu sein und dadurch ein ansonsten voll funktionsfähiges Immunsystem beibehält. Eine Möglichkeit dies zu erreichen, besteht in der Manipulation des Immunsystems mittels eines Antikörper-Protein-Komplexes, der zu einer gezielten Vermehrung von regulatorischen Zellen führt, welche die Abstoßung verhindern.

zu erwartender Nutzen: Die hier gewonnenen Erkenntnisse könnten neue Ansätze zur Behandlung bzw. Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantation liefern und haben dadurch großes Potential auf den Menschen übertragen zu werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Insgesamt kann die Belastung für diese Mäuse als gering bis mittel eingestuft werden. Die chirurgischen Eingriffe erfolgen unter Vollnarkose mit postoperativer Analgesie um Schmerzen zu vermeiden. Die Transplantate werden in regelmäßigen Abständen kontrolliert. Die maximale Nachbeobachtungszeit beträgt 100 Tage (maximal 150 Tage für ausgewählte Gruppen). Am Ende der Nachbeobachtungszeit werden die Mäuse schnell und schmerzlos getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt und für eine Untersuchungszeit von 5 Jahren wird die Studie maximal 1368 Mäuse umfassen.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Anzahl der benötigten Tierversuche wurde durch vorgeschaltete Untersuchungen in vitro (Zellkulturen, isoliertes Gewebe etc.) reduziert.

Verminderung: Durch Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen und genaue Versuchsplanung wird eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht und somit die Tierzahlen auf das notwendige Minimum reduziert.

Verfeinerung: Das Projekt verwendet ein etabliertes und international akzeptiertes Mausmodell und berücksichtigt alle Anforderungen zur Vermeidung, Verminderung und Verbesserung der Untersuchungen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die Bedeutung des Immunsystems, welches leukämische Zellen erkennt und eliminieren kann, wird bis heute unterschätzt. Aus diesem Grund sollen in diesem Projekt natürliche Killerzellen untersucht werden, da diese Zellen eine wichtige Rolle in der Tumor-Immunüberwachung bei der B-Zell Leukämie spielen.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll Erkenntnisse über die komplexe Interaktion zwischen Immunzellen und leukämischen Zellen und über die Wechselwirkungen zwischen Tumorzellen und deren Umgebung sowie zwischen verschiedenen Immunzellen liefern und Aufschluss darüber geben, welche Immunzellen und Mechanismen an der Leukämieentstehung und -erhaltung beteiligt sind; weiters soll die Immunzell-vermittelte Leukämieüberwachung untersucht werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Ein v-Abl kodierender replikationsinkompetenter Retrovirus wird subkutan in 24-48 Stunden alte Empfängertiere (Rezipienten) appliziert. Die Entstehung der Leukämie wird über Blutparameter und über Beobachtungen des allgemeinen Gesundheitszustandes verfolgt. Bei Verschlechterung des Gesundheitszustandes werden die Tiere schmerzfrei getötet und analysiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

513 Mäuse (*Mus musculus*)

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: In vitro Methoden können die komplexen Wechselwirkungen zwischen leukämischen Zellen und dem Immunsystem nicht simulieren. Diese Untersuchungen können daher ausschließlich am lebenden Tier durchgeführt werden.

Verminderung: Durch jahrelange Erfahrung mit dem beantragten Versuchsmodell kann die benötigte Versuchstierzahl genau abgeschätzt werden. Die Versuche sind zeitlich so aufeinander abgestimmt, dass die Daten von Kontrollgruppen nur einmal erhoben werden müssen und für die Beantwortung mehrerer Fragestellungen herangezogen werden können.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter standardisierten Bedingungen mit freier Bewegungsmöglichkeit in Käfigen mit autoklavierter Holzschnitzeinstreu sowie Nestbaumaterial, Versteckmöglichkeiten und Nagematerial sowie Maushäusern

gehalten, haben Futter und Wasser ad libitum, und werden von erfahrenem Personal betreut. Die experimentellen Eingriffe und Behandlungen der Tiere erfolgen nach nationalen und international erprobten Protokollen. Die Tiere werden täglich auf Zeichen von Stress, Schmerzen, Krankheitszeichen und jegliche Verschlechterungen des Allgemeinzustandes kontrolliert, um erforderlichenfalls den Endpunkt für das betroffene Tier zu setzen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. November 2024 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen zu erwartender Nutzen: Epilepsie betrifft etwa 1 % der Bevölkerung, verursacht große sozio-ökonomische Kosten, und kann für die betroffenen Patienten sehr belastend sein. Etwa 40 % aller Epilepsiepatienten sind von Temporallappen-Epilepsie betroffen. Diese Form der Epilepsie ist besonders schwer medikamentös zu behandeln und so wirken bei 30-40 % dieser Patienten die derzeit verfügbaren antiepileptischen Medikamente nicht oder nur unzureichend. Die Entwicklung neuer medikamentöser Therapieansätze ist daher für diesen Teil der Patienten von größter Bedeutung. Der Hippocampus ist eine Hirnregion, die entscheidend für die Entstehung von Temporallappen-Epilepsie ist und häufig auch den epileptischen Herd (Fokus) darstellt. Hippocampale Informationsweiterleitung steht unter enger Kontrolle von mindestens 21 verschiedenen Gruppen hemmender Interneurone, die unterschiedlich empfindlich für durch Epilepsie ausgelöstes Zellsterben sind. Durch Verwendung unterschiedlicher Cre-Mauslinien und viraler Vektoren ist es uns möglich, lokal einzelne Untergruppen hemmender Interneurone des Hippocampus dauerhaft oder zeitlich begrenzt auszuschalten oder zu aktivieren und etwaige Auswirkungen auf die Gehirnaktivität zu untersuchen. Zum einen sollen die Experimente die unterschiedlichen Beiträge der verschiedenen Interneuron Populationen des Hippocampus zur Entstehung der Epilepsie aufklären. Die Ergebnisse könnten Hinweise auf besonders empfindliche Interneuron-Gruppen erbringen und könnten Grundlage für etwaige zukünftige Therapieoptionen darstellen (z. B. Zellersatztherapie). Zum anderen sollen die elektrophysiologischen Untersuchungen helfen die gegenseitige funktionelle Beeinflussung der verschiedenen Interneuron-Populationen des Hippocampus aufzuklären und so zum Verständnis der Informationsverarbeitung und -weiterleitung innerhalb des Hippocampus beizutragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Implantation des telemetrischen EEG-Senders (Transmitter) wird von den Mäusen problemlos vertragen und bietet gegenüber herkömmlichen verkabelten Systemen den Vorteil der völligen Bewegungsfreiheit der Mäuse. Die Mäuse zeigen schon kurz nach der Operation ihr normales motorisches Verhalten (Laufen, Klettern,...) und scheinen durch das Gewicht des Senders (1.9 g) nicht in ihren Bewegungen eingeschränkt zu sein. Nach Virus-Injektion entwickeln die Mäuse nach wenigen Tagen bis Wochen spontane epileptische Anfälle (nur 1 bis 2 Anfälle pro Woche). Diese dauern nur etwa 30 Sekunden und werden von den Mäusen gut vertragen, nach Anfallsende gehen die Mäuse sofort ihrer

normalen Beschäftigung nach (z. B. Fressen, Fellpflege,...). Es entstehen keine Hirnschäden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt sollen über einen Zeitraum von 4 Jahren maximal 400 Mäuse verwendet werden.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung und Verminderung: Durch die stufenweise Durchführung der Experimente mit einer Zwischenevaluation kann die Zahl der im folgenden Experiment verwendeten Mäuse relativ gering gehalten werden.

Verfeinerung: Im Gegensatz zu früheren Modellen wird bei unseren aktuellen Modellen das Setzen eines anfänglichen Status epilepticus und die damit einhergehende intensive Belastung und Anfallstätigkeit vermieden. Die für die EEG-Ableitung verwendeten kabellosen Sender sind für die Mäuse viel leichter zu ertragen als die früher verwendeten verkabelten Systeme.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das Hauptziel dieser Studie ist es zu untersuchen, wie die variable Verfügbarkeit von Futter in der frühen Entwicklungsphase die Fähigkeit, die Körpertemperatur aktiv zu verändern (Heterothermie), beim ausgewachsenen Tier beeinflusst wird. Als Strategien zur Energieeinsparung kommen u. a. Torpor (Winterstarre) und „hudding“ (Aneinanderschmiegen mehrerer Tiere) in Frage; daher soll weiters untersucht werden, wie die Individuen diese Strategien einsetzen, um die Energieeinsparung zu maximieren, und ob die Strategien innerhalb einer Population epigenetisch und damit generationsübergreifend verbreitet werden.

zu erwartender Nutzen: Diese Projekt soll neue Erkenntnisse in den Bereichen der Öko-Physiologie und Evolutionstheorie erzielen. Insbesondere lässt es vertiefende Erkenntnisse über die Ontogenese von Heterothermie und den damit assoziierten Strategien erwarten. Diese Informationen sind nicht nur für heterotherme Lebewesen mit großen Körpertemperaturen-Schwankungen, sondern auch für andere Säugetiere und Vögel relevant, die weniger extreme Schwankungen der Körpertemperatur aufweisen. Da die im Rahmen dieses Projektes gewonnenen Informationen auf natürliche Umweltbedingungen übertragbar sind, können die Ergebnisse dazu beitragen, Arten zu identifizieren, die durch den Klimawandel besonders gefährdet sind.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Jungtieren werden Datenlogger intraperitoneal zur Temperaturmessung implantiert, welche nach Beendigung des Versuches wieder entfernt werden. An 3 Terminen werden Abstriche der Mundschleimhaut zur Gewinnung von DNA-Proben entnommen sowie Blutabnahmen durchgeführt. Im Zuge der Entfernung der Datenlogger werden Gewebeprobe von Leber und braunem Fettgewebe entnommen.

2. Art und Anzahl der Tiere:

304 Gartenschläfer (*Eliomys quercinus*)

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Da im Rahmen des Projekts Fragestellungen untersucht werden, die komplexe Lebensvorgänge betreffen, ist es nicht möglich, auf Ersatzmethoden zurückzugreifen.

Verminderung: Während der vierjährigen Projektdauer werden drei Generationen untersucht. Die Anzahl der Versuchstiere wurde durch statistische Power Analyse auf jene Zahl begrenzt, die unbedingt erforderlich ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen.

Verfeinerung: Die Implantation kleiner Temperatur-Logger ist eine etablierte Methode, die es erlaubt, den Verlauf der inneren Körpertemperatur während des ersten Lebensjahres der Jungtiere ohne zusätzliches Handling der Tiere zu verfolgen. Die Tiere werden in großen Käfigen unter seminatürlichen Bedingungen in Gruppen von vier Individuen gehalten.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Entwicklung und Herstellung sowie Qualitäts-, Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprüfung von Arzneimitteln, Lebensmitteln, Futtermitteln und anderen Stoffen oder Produkten, wenn dies zur Erreichung der in § 5 Z 2 genannten Ziele erforderlich ist

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Staphylokokken Infektionen sind in ihren klinischen Manifestationen und in ihrem Schweregrad breit gefächert. Diese Erreger sind auch die zweithäufigsten Ursachen von Blutvergiftungen mit steigender Tendenz und mit einer Todesrate von 20 bis 40 Prozent. Besonders in Kliniken (z. B. auf Intensivstationen) kommt es nach Operationen und/oder durch eine geschwächte Immunabwehr zu Staphylokokken Infektionen mit schwerwiegenden Folgen. Ziel der Forschung ist die Entwicklung eines Impfstoffes gegen *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). In Wirksamkeitsuntersuchungen muss für eine spätere sichere Anwendung im Menschen gezeigt werden, dass Toxine von *S. aureus* in geimpften Tieren keine Wirkung haben, während ungeimpfte Tiere sterben. In diesem Projekt soll nun ein Challenge-Modell zur Untersuchung der Wirksamkeit von neuen Impfstoffkandidaten etabliert werden.

zu erwartender Nutzen: Durch die stark zunehmende Antibiotika-Resistenz von *S. aureus* stellen dessen Infektionen ein immer bedrohlicher werdendes Gesundheitsproblem dar. Ein Impfstoff gegen Staphylokokktoxine würde einen enormen Fortschritt bedeuten, durch die Hemmung der von den Bakterien abgegebenen Toxine können schwere und oft tödliche Folgen verhindert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Tiere, die nur eine Komponente oder ein eine sublethale Dosis bekommen (75 %) werden kurzfristig eine erhöhte Körpertemperatur bekommen. Tiere, die eine lethale Dosis des Toxins bekommen (25%) würden sterben. Sie werden aber aufgrund definierter Abbruchkriterien zuvor euthanasiert. So ist es möglich die Schutzwirkung des Impfstoffes bzw. den fehlenden Schutz der Kontrolltiere nachzuweisen und die Belastung der Kontrolltiere zu verringern.

2. Art und Anzahl der Tiere

34 Kaninchen

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Wirksamkeit der Impfstoffkandidaten muss nach der in vitro-Testung in lebenden Organismen bewiesen werden.

Verminderung: Durch die Etablierung eines guten Challenge-Modells können bei zukünftiger Testung der Impfstoffkandidaten die Anzahl der Tiere, die als Positivkontrolle dienen, reduziert werden.

Verfeinerung: Es finden alle Untersuchungen unter kontrollierten Bedingungen statt, und es sind Abbruchkriterien definiert.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. September 2022 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Projektziel: Entwicklung einer lokalanästhetischen Technik zur Unterdrückung der Empfindlichkeit der Bauchwand bei Pferden nach Operationen. Diese Technik soll in Zukunft das Schmerzmanagement bei Pferden verbessern, die wegen einer Kolik einer Operation unterzogen werden müssen.

zu erwartender Nutzen: Der erwartete Nutzen besteht in einer verbesserten Schmerzausschaltung bei Pferden, die im Rahmen einer kolikbedingten Operation einer chirurgischen Eröffnung der Bauchhöhle unterzogen werden. Dies führt in der Folge zu einem geringeren Bedarf an Medikamenten während und nach dem chirurgischen Eingriff (v.a. zu einer Reduktion von starken Schmerzmitteln wie Opioiden) und damit zu einer Verringerung der durch diese Medikamente ausgelösten Nebenwirkungen (z. B. Herz-Kreislauf Depression, verlängerte Transportzeit des Futters im Darm, Darmparalyse, Ataxie und Orientierungslosigkeit).

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Die zu prüfende lokalanästhetische Technik wird beidseitig an sedierten, stehenden Pferden durchgeführt, wobei einer Gruppe anstelle des Anästhetikums ein Placebo injiziert wird (Kontrollgruppe). Die Wirkung der Technik wird mittels Thermographie und des Nadelstich-Tests (pin-prick-Test) geprüft und mit der Kontrollgruppe verglichen. Nach einer Ruhezeit von mindestens 7 Tagen werden die Pferde in vertauschten Gruppen erneut derselben Behandlung unterzogen.

2. Art und Anzahl der Tiere:

6 Pferde (Ponys)

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Zur Ermittlung der idealen Injektionsstelle und des benötigten Injektionsvolumens werden Kadaver herangezogen. Die Wirkung der Lokalanästhesie kann nur an lebenden Tieren untersucht werden.

Verminderung: Die Anzahl der benötigten Pferde zur Prüfung des Effektes wurde basierend auf den Ergebnissen ähnlicher Studien bestimmt und auf die unbedingt erforderliche Anzahl beschränkt.

Verfeinerung: Die Pferde werden, soweit es das Studiendesign erlaubt, in ihrer gewohnten Umgebung und in ihrer Herde gehalten. Jeweils 24 Stunden vor und nach

dem Eingriff werden sie zum Zweck der engmaschigen Überwachung in Boxen gehalten. Jeweils zwei Tiere werden sich eine Box teilen, um den Stress, der mit dem Umgebungswechsel verbunden ist, soweit als möglich zu reduzieren. Erfahrenes Pflegepersonal wird für die Fütterung und Betreuung der Ponys verantwortlich sein. Die Tiere werden vor Beginn der Studie von einem Tierarzt untersucht und nur dann in die Untersuchung einbezogen, wenn keine gesundheitlichen Auffälligkeiten festgestellt werden konnten. Die Sedierung wird von einem auf Anästhesie spezialisierten Tierarzt durchgeführt und überwacht. Die Injektionen werden ebenfalls von einem darauf spezialisierten Tierarzt unter Ultraschall-Kontrolle durchgeführt, um die injektionsbedingten Risiken soweit als möglich zu minimieren.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel der Studie: Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Bindungseigenschaften von monoklonalen Amyloid β Antikörpern gegen die Alzheimer Krankheit.

Schaden und Nutzenabklärung: Die genetischen Veränderungen von 5xFAD Mäusen führen in älteren Tieren zu kognitiven Defiziten, welche die Tiere im Alltag jedoch nicht beeinträchtigen. Da in dieser Studie Tiere im Alter von 8 Monaten verwendet werden, wird der Effekt des Transgens noch recht gering sein und keinen Schmerz, Stress oder Leid in den Tieren verursachen. Da die Substanzen bisher noch nicht im Tier verwendet wurden, könnten die Substanzen unerwartete Nebenwirkungen und somit Schmerz und Leid auslösen. Durch die einmalige intraperitoneale Behandlung entsteht für die Tiere nur leichter, kurzzeitiger Stress und Schmerz. Die einmalige Behandlung der nicht transgenen Kontrolltiere mit Vehikel wird nur einen kurzen und schwachen Schmerz auslösen. Durch diese Untersuchung wird es möglich sein, die Verteilung der Antikörper im Gehirn, CSF und Blut der Tiere zu untersuchen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 255 weibliche 5xFAD Mäuse und 15 nicht transgene Geschwistertiere im Alter von 8 Monaten verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Um Medikamente gegen die Alzheimer'sche Krankheit zu testen, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurück zu greifen. Ersatzmethoden wie z. B. Zellkulturen können zwar Ansätze liefern, für weitere Schritte müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen.

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 15 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist erforderlich um alle geplanten ex vivo Analysen durchführen zu können.

Verbesserung: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Studie durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen bzw. mit den jeweiligen Versuchsapparaten vertraut gemacht, um unerwünschte, stressbedingte, falschpositive bzw. falschnegative Ergebnisse zu vermeiden.

Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden. Gesundheitszustand: Generell gilt, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger, tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte oder verletzte Tiere werden gegebenenfalls in einem separaten Quarantäneraum untergebracht und beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie. Schulungen: Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Injektionen, Gesundheitskontrolle usw. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das Ziel des vorliegenden Projekts ist es, den vorteilhaften Effekt einer Tigecyclin Behandlung in Sorafenib-resistenten hepatozelluläre Karzinom (HCC) Zellen in einem ectopischen in vivo Maus Model zu zeigen. Vorangegangene in vitro Untersuchungen konnten zeigen, dass Sorafenib resistente HCC Zellen, die nicht mehr unter dem Einfluss von Sorafenib stehen, einen enormen Wachstumsschub erfahren (rebound-growth), der abhängig ist von einer Regeneration von mitochondrialen Strukturen, die durch die Sorafenib Behandlung zerstört wurden. Da Mitochondrien, entsprechend der endosymbiotischen Theorie, bakteriellen Ursprung haben, könnten sie durch den Einsatz von Antibiotika (wie beispielsweise Tigecyclin) gezielt inhibiert werden. In zellbasierten Versuchen konnte bereits gezeigt werden, dass Tigecyclin das rebound growth-Phänomen in HCC Zellen verhindern kann. Im vorliegenden Projekt geht es nun darum, die gesammelten in vitro Befunde auf den lebenden Organismus zu übertragen. Da ein Großteil der HCC Patienten nicht auf Sorafenib anspricht, im Laufe der Behandlung eine therapie-induzierte Resistenz entwickelt oder durch Nebenwirkungen gezwungen ist die Behandlung abzubrechen, ist der rebound-growth-Effekt ein ernstzunehmender Faktor in der HCC Therapie. Bisher gibt es noch keine wirksame Strategie, diesem Effekt entgegenzuwirken.

zu erwartender Nutzen: Ziel dieses Projekts ist es, den positiven Effekt von Tigecyclin auf den rebound-growth von Sorafenib-resistenten HCC Zellen auf den lebenden Organismus zu übertragen und so den Grundstein für eine neue Therapiestrategie in der HCC Therapie zu legen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden für die Tiere wird während ihrer Lebenszeit auf ein Minimum reduziert. Tumorzellimplantation sowie Behandlungen mit den entsprechenden Substanzen beschränken sich auf Injektionen und stellen eine geringe Belastung für die Tiere da. Während der Dauer des Versuchs wird keine Entwicklung von Tumor-bedingten Schmerzen erwartet. Sollte sich der Zustand der Tiere widererwartend verschlechtern, kann ein Tierarzt konsultiert werden und entsprechende Maßnahmen ergriffen werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für dieses Projekt werden 33 Mäuse beantragt.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Das vorliegende Projekt basiert auf umfangreichen in vitro Versuchen, die zeigen konnten, dass eine Tigecyclin Behandlung ein sehr effektiver und reproduzierbarer Weg ist, den rebound growth in Sorafenib-resistenten HCC Zellen signifikant zu verringern. Der geplante Tierversuch stellt also den Endpunkt einer sorgfältig ausgearbeiteten Versuchsreihe dar, mit dem Ziel die in vitro Ergebnisse zu Tigecyclin im rebound-growth Sorafenib-resistenter HCC Zellen in einem physiologischen Kontext zu bestätigen. Hierfür ist ein geeignetes Tiermodell unerlässlich.

Verminderung: In diesem Projekt wird ein sehr gut etabliertes und standardisiertes ektopisches HCC Tumor Modell verwendet, welches bereits ausführlich in der Literatur beschrieben wurde. Dies erlaubt die Reduktion der benötigten Tiere auf ein Minimum. Um jedoch die Variabilität zwischen den einzelnen Tieren zu berücksichtigen, beantragen wir eine Gruppengröße von 10 Tieren pro Gruppe um statistisch signifikante Ergebnisse generieren zu können.

Verfeinerung: Durch die Verwendung eines etablierten und standardisierten ektopischen HCC Tumor Modells wird die Belastung der Mäuse möglichst gering gehalten. Die Tumorzellimplantation erfolgt durch eine subkutane Injektion der Tumorzellen, welche keine Narkose oder Schmerzmedikation erfordert. Nach der Tumorumplantation werden die Mäuse engmaschig überwacht und täglich auf potentielle Abbruchkriterien untersucht. Sollte sich der Allgemeinzustand der Mäuse durch Tumorlast oder Behandlung verschlechtern, so kann ein Tierarzt konsultiert werden. Um den Stress bei der Messung der Tumorlast mittels Biolumineszenz-Messung zu verringern, wurde die Anzahl der Messungen auf ein Minimum reduziert. Außerdem stehen die Mäuse während der Messung unter Narkose.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Beurteilung, Erkennung, Regulierung oder Veränderung physiologischer Zustände bei Menschen, Tieren oder Pflanzen

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel des Projektes ist es, den Effekt verschiedener Substanzen (Spermidin i.p., Rapamycin i.p., Hydroxycitrat i.p., Nicotinamid i.p.) auf das, durch Verbrühungen hervorgerufene Nachbrennen und die damit einhergehenden Gewebsschädigungen zu verhindern/reduzieren.

zu erwartender Nutzen: Die Vermeidung großflächiger, tiefgreifender Gewebsschäden sowie Infektionen nach Verbrennung. Besonderes Augenmerk wird auf Verringerung des „Nachbrennens“ gelegt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Wir erwarten die gleichen Schmerzen wie bei den Menschen bei gleichen Verbrennungen/Verbrühungen. Das Tier wird während der gesamten Behandlung adäquat mit Schmerzmittel versorgt und bekommt einen Wundverband. Durch die getesteten Mittel/Placebos werden keine zusätzlichen Schäden hervorgerufen. Die Versuchstiere werden regelmäßig von einem Veterinärmediziner begutachtet, sodass sichergestellt wird, dass bei ersten Anzeichen des Leidens (Gewichtsverlust, Essen – und Trinkverweigerung sowie Veränderungen des Aussehens und Verhaltens) die Tiere von ihrem Leid erlöst werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für den Versuch werden Sprague Dawley Ratten verwendet. Insgesamt werden max. 120 männliche Ratten mit etwa 500g Gewicht herangezogen. (50 Ratten Verabreichung der Substanzen intraperitoneal, max. 50 Ratten mechanistische Studie, + 20% Drop-out-Ratten)

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die geplanten Versuche müssen in vivo durchgeführt werden, da man eruieren möchte, wie sich das Gewebe unter bestimmten Bedingungen (Applikation von Spermidin, Rapamycin, Nicotinamid, Hydroxycitrat) verhält. Diese komplexen Mechanismen können nur in vivo untersucht werden.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere wird auf das Nötigste vermindert, um noch eine adäquate statistische Auswertung zu gewährleisten.

Verfeinerung: Nach Anlieferung bekommen die Tiere eine Eingewöhnungszeit von 7-14 Tagen, um sich an die neue Umgebung zu gewöhnen und Stress zu reduzieren. Die

Tiere werden nach der Operation kontinuierlich analgetisch versorgt. Für das Wohl der Tiere wird neben der Standardtierhaltung zusätzliches Enrichment in Form von Nestpaks und Zellstoff bereitgestellt. Des Weiteren wird versucht, den Stress der Tiere so weit wie möglich zu reduzieren, indem sie durch entsprechendes Handling von geschultem Tierpflegepersonal an den Menschen gewöhnt werden. So ist sichergestellt, dass die Ratten an Berührung und sonstiges Handling gewöhnt sind und der diesbezüglich empfundene Stress während der Experimente reduziert ist. Über den gesamten Versuchszeitraum werden die Tiere engmaschig überwacht und von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Trotz unzähliger Errungenschaften und vieler erfolgreichen Forschungsleitungen in den letzten Jahren, bleibt die genaue Ursache von Typ 1 Diabetes bis heute ungeklärt. Eine Zerstörung von Insulin-produzierenden β -Zellen in der Bauchspeicheldrüse, durch autoreaktive Immunzellen, ist dabei ein Prozess in der Erkrankung, der immer noch Fragen aufwirft. Die Tatsache, dass es bis zum heutigen Tag noch keine vollständige Heilung für Betroffene gibt, bedeutet für Patienten eine lebenslange Umstellung auf Fremdinsulin, mit der Gefahr ständiger Blutzuckerschwankungen leben zu müssen. In diesem Projekt wird untersucht, ob die Kombination verschiedener Wirkstoffe und Nahrungsergänzungsmittel die Zellen in der Bauchspeicheldrüse vor dem eigenen Immunsystem schützt und deren Insulinproduktion sicherstellen kann. Bei erfolgreicher Durchführung ist ein dauerhaft normaler Blutzucker, welcher auf eine Insulinproduktion wie beim Gesunden hinweisen kann, zu erwarten und eine risikoreiche, lebenslange Insulintherapie bleibt zukünftigen Patienten erspart.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen liegt darin durch Kombination verschiedener Therapieansätze eine effektive Therapie für Typ 1 Diabetes zu finden, welche im weiteren Verlauf am Menschen angewendet werden kann.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Schaden, welcher für die Tiere als moderat eingestuft wird, beläuft sich auf erhöhten Wasserbedarf und Blutzucker. Sonstige Symptome des Typ 1 Diabetes treten bei den verwendeten Tieren im Gegensatz zum Menschen vermindert auf.

2. Art und Anzahl der Tiere

720 Mäuse (NOD/ShiLU)

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Systemische Erkrankungen wie Typ 1 Diabetes können nur in einem lebenden Organismus untersucht werden, da sich viele Stoffwechselforgänge, die zwischen verschiedenen Organen stattfinden, nicht in einer Zellkulturuntersuchung darstellen lassen. Die Reaktionen des Immunsystems in Verbindung mit Vorgängen in der Bauchspeicheldrüse werden am besten im lebenden Organismus abgebildet.

Verminderung: Gruppengrößen mit einer möglichst geringen Versuchstieranzahl werden angestrebt. Die gesamte Anzahl an Tieren wird hierbei so gering gewählt, dass

die statistische Signifikanz, welche für eine eindeutige Bewertung der Ergebnisse nötig ist, gewährleistet ist. Es werden nur so viele Tiere eingeschlossen, dass eine statistisch signifikante Aussage gemacht werden kann.

Verfeinerung: Die Tiere werden, wenn es sich vermeiden lässt, nicht in Einzelhaltung, sondern in der Gruppe gehalten. Es wird darauf geachtet, dass genügend Nestbaumaterial zur Verfügung gestellt wird, damit die Tiere ihrem natürlichen Instinkt folgen können. Um Stress zu vermeiden, werden die Mäuse regelmäßig von den Tierpflegern betreut. Eine regelmäßige Begutachtung und Kontrolle des körperlichen Zustandes, durch die Tierärzte, ist vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen zu erwartender Nutzen: Die Aceruloplasminämie (ACP) ist eine seltene Erbkrankheit des Eisenstoffwechsels, die sich klinisch durch den Trias Diabetes Mellitus, Retinadegeneration und Bewegungsstörung manifestiert. Die als Folge des Gendefekts auftretende Eisenüberladung betrifft die Leber, die Bauchspeicheldrüse und das Gehirn. Die Eisenablagerung im Gehirn führt zu einer schweren neurologischen Symptomatik, an deren Folgen die Patienten im 5ten bis 6ten Lebensjahrzehnt versterben. Eine Therapie der Erkrankung existiert bisher nicht. Zwar ist es möglich, mit Eisenchelatoren die Eisenablagerungen in der Leber und der Bauchspeicheldrüse zu behandeln, die Eisenüberladung im Gehirn bleibt aber bestehen, da diese Medikamente die Blut-Hirnschranke nicht überwinden. In Anbetracht des tödlichen und bisher unbeeinflussbaren Krankheitsverlaufes ist die Erforschung neuer Behandlungsmethoden für die betroffenen Patienten von entscheidender Bedeutung. Die Entwicklung eines viralen Gentransfers erscheint dabei als attraktive, vielversprechende und sichere Möglichkeit. Mittels dieser Methode könnte über den eingebrachten Virus die Expression von intaktem Ceruloplasmin erzielt werden und damit die Wiederherstellung der Proteinfunktion in der Leber und im Gehirn erzeugt werden. Dabei wird das Genom des Patienten nicht verändert.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei Ceruloplasmin-knockout Mäusen kommt es zwar wie beim erkrankten Menschen zu einer vermehrten Eisenablagerung in verschiedenen Organen, allerdings zu keinen klinischen Symptomen. Eine schwere Beeinträchtigung der Versuchstiere ist somit nicht zu erwarten. Für die folgenden Versuche an den homozygoten Knockout-Mäusen werden unterschiedliche Gruppen von Versuchstieren gebildet: Kontrollgruppen (WT Mäuse, nicht therapierte Ceruloplasmin-knockout Mäuse) und Therapiegruppen (in Summe 350 Mäuse); Behandlung mit viralem Vektor mit intaktem Ceruloplasmin-Gen). Den Mäusen der Therapiegruppe wird ein viraler Vektor über die Schwanzvene verabreicht. Danach werden die Tiere jeweils über einen vordefinierten Zeitraum beobachtet und unter Anästhesie getötet. Die Gewebe der getöteten Tiere werden anschließend auf Expression von Ceruloplasmin und Eisenablagerung untersucht und die Unterschiede zwischen Therapie- und Kontrollgruppe ausgewertet.

2. Art und Anzahl der Tiere:

In Summe 350 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Um die Zahl der benötigten Versuchstiere so gering wie möglich zu halten, wurden bereits umfangreiche Vorarbeiten im Zellkulturmodell durchgeführt. Die korrekte Funktion der viralen Vektoren wurde dabei nachgewiesen. Mittels Oxidase-Assay, Westernblot, Immunhistochemie und Eisenfärbung stehen sehr sensitive Methoden für den Nachweis von Proteinexpression, Proteinfunktion und funktionellen Auswirkungen zur Verfügung. Dies wird ebenfalls dazu beitragen, die Anzahl der benötigten Versuchstiere so klein wie möglich zu halten. Auch wird die geplante genaue Datenaufzeichnung zu einer deutlichen Verbesserung der Planbarkeit ev. weiterer Projekte führen, was auch helfen soll die verwendeten Tierzahlen weiter zu reduzieren. Da die Versuchstiere nach dem bisherigen Wissenstand keine klinischen Symptome der Erkrankung entwickeln werden, sollte deren Beeinträchtigung während des Versuches nur sehr gering ausfallen. Bis her durchgeführte Versuche am Tier zeigten sich sehr erfolgreich. Sollten unsere Arbeit die prinzipielle Tauglichkeit dieser Therapie bestätigen, wäre dies der erste Schritt in Richtung einer wirksamen und damit lebensrettenden Therapie dieser beim Menschen bis heute unheilbaren Erkrankung.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Krebszellen vermehren sich durch schnelle Zellteilung leider sehr rasch. Dazu müssen sie jedoch fortwährend Stoffe für den Zellaufbau und für die Energiegewinnung aufnehmen. Fettsäuren erfüllen gleich beide dieser Kriterien. Die Krebszellen können aus ihnen einerseits Energie gewinnen und sie andererseits als „Baumaterial“ für ihre wachsenden Zellmembranen verwenden. In vorangegangenen Publikationen wurden aber unterschiedliche Ergebnisse bezüglich eines Enzyms, welches Fettsäuren verfügbar machen kann, in Bezug auf Krebsentstehung und Vermehrung, gefunden. Durch die genaue Untersuchung der von uns vorgestellten Mausmodelle, wollen wir diese kontroversen Ergebnisse kritisch überprüfen und neue Erkenntnisse zu diesem wichtigen Thema in der Krebsforschung erlangen. Somit werden wir nicht nur die Forschung im Feld der metabolischen Tumorbio­logie vorantreiben, sondern durch die Veröffentlichung unserer Ergebnisse auch dazu beitragen weitere Tierversuche zu reduzieren.

zu erwartender Nutzen: Ziel des Projektes ist es, die Rolle eines Enzymes das eine wichtige Rolle in der Aggressivität und dem Wachstum von Tumoren hat genauer zu analysieren und dadurch neue Erkenntnisse insbesondere für die Lungenkrebsforschung zu generieren. Durch unsere Ergebnisse soll festgestellt werden ob die Aktivierung oder die Inhibierung dieses Enzyms im Fettstoffwechsel positive oder negative Auswirkungen auf das Wachstum und die Aggressivität von Lungentumoren hat. Möglicherweise könnten dadurch sogar Mechanismen zu Verringerung des Tumorwachstums gefunden werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In dieser Studie soll ein gut charakterisiertes Lungentumor-Mausmodell verwendet werden. Unsere Tiere werden spätestens 13 Wochen nach Beginn des Tumorwachstums euthanasiert. Zu diesem Zeitpunkt haben die Mäuse erfahrungsgemäß keine schwere Beeinträchtigung durch den Tumor. Um das zu garantieren, werden wir alle Tiere regelmäßig auf ihr Verhalten und ihren Gesundheitszustand kontrollieren. Wenn nötig wird das Experiment jedoch sofort terminiert. Die Belastung der Tiere kann somit als maximal „mittel“ belastet eingestuft werden. Insgesamt werden maximal 1772 Mäuse benötigt, wobei die Untersuchungen als „mittel“ belastet eingestuft werden. Die Anzahl der verwendeten Tiere ist abhängig vom zu erwartenden oder vorausgesagten Effekt, d. h. sind die zu erwartenden Veränderungen zwischen den Gruppen eindeutig, werden sich die Experimente auf ein

statistisches Minimum beschränken. Zusätzlich wird ständig an der Verbesserung der Versuchsabläufe gearbeitet.

2. Art und Anzahl der Tiere

1772 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Durch die gute Planung und eingehende Literatur Recherche im Vorfeld wollen wir die Anzahl der benötigten Tiere auf ein Minimum reduzieren. Aus ethischen Gründen und Gründen des Tierschutzes werden Tierversuche soweit möglich, vermieden. Durch unsere Ergebnisse sollen weitere Tierversuche zu den unterschiedlichen Erkenntnissen in den vorangegangenen Publikationen vermieden werden.

Verminderung: Die Tierversuche sind notwendig um die genau Rolle des Enzyms im Lungenkrebs zu analysieren und sind daher für den medizinischen Fortschritt wichtig. Bei allen Versuchen wird jedoch immer auf eine möglichst geringe Belastung der Versuchstiere geachtet. Außerdem wird großer Wert daraufgelegt, die Projektversuche nur mit jener minimalen Anzahl an Mäusen durchzuführen, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Um für unsere Mäuse ein möglichst angenehmes Umfeld zu schaffen werden die Tiere in Gruppen unter Standardbedingungen gehalten. Außerdem bekommen sie genügend Enrichment in Form von Nistmaterial und Nagehölzern. Der Gesundheitszustand unserer Tiere wird regelmäßig von geschultem Personal und von uns überprüft. Zudem soll durch Mitarbeiterschulungen und 3R Tagen die Verwendung von neuen, weniger invasiven Methoden gefördert werden.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Übergewicht, und die daraus folgenden Erkrankungen wie Type 2 Diabetes und Insulin-Resistenz, entstehen häufig durch erhöhte Zufuhr von fett- und energiereichen Nahrungsmitteln. Der Gastrointestinal-Trakt ist eines der ersten Organe, welches mit der Nahrung in Berührung kommt, und spielt deshalb eine essentielle Rolle in der Regulation der Fettaufnahme. Zudem findet bei der Nahrungsaufnahme eine starke Kommunikation zwischen dem Darm und dem Gehirn statt. Signale werden vom Darm an das Hirn geleitet, von wo aus Sättigung und Hunger reguliert werden. Zusätzlich haben spezifische Abbauprodukte der Nahrung selbst Signalfunktion im Darm und beeinflussen dadurch Darmaktivität und Hormonsekretion. Die Zusammensetzung und Menge der zugeführten Nahrung hat einen wesentlichen Einfluss auf die Darmaktivität. Übergewicht wird häufig mit Darmträgheit assoziiert, was wiederum die Nährstoffaufnahme beeinflusst. Damit Fette effizient aufgenommen und im Körper verteilt werden können, müssen sie von Enzymen, sogenannten Lipasen, gespalten und umgeformt werden. Ziel dieses Projektes ist es, die Rolle verschiedener Lipasen bei der Fettaufnahme im Darm zu untersuchen. Hierfür sollen in verschiedenen Mausmodellen Diätstudien durchgeführt, Fettaufnahme gemessen, Darmaktivitäten verglichen, und Hormonsekretion bestimmt werden.

zu erwartender Nutzen: Unsere Experimente sollen wichtige Mechanismen im Detail klären, die für eine effiziente Fettaufnahme im Darm und Verteilung im Körper eine essentielle Rolle spielen. Dabei können die Ergebnisse aus diesen Studien unser Verständnis über die Entwicklung von Übergewicht und den damit einhergehenden Folgeerkrankungen wie Diabetes liefern und neue Therapieansätze zur Prävention dieser entwickelt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Tiere durch Tierversuche wird als gering oder maximal mittel eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Wir suchen im vorliegenden Antrag um 6200 Mäuse an.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Entsprechend internationalen Standards werden Tierversuche durch den Einsatz von tierversuchsfreien Verfahren ersetzt. Jedem Tierversuch gehen ausführliche Zellkultur- und biochemische Experimente voraus. Tierversuche sollen zum Einsatz kommen, um die aus in vitro Experimenten entstandenen Hypothesen zu

bestätigen. Sollten Tierversuche zwingend erforderlich sein, so wird selbstverständlich versucht, Stress, Leid und Anzahl der Tiere zu minimieren.

Verminderung: Es wird prinzipiell versucht, so wenige Tiere wie nur möglich für ein Tierexperiment zu verwenden, wobei die Anzahl der Tiere abhängig vom zu erwartenden oder vorausgesagten Effekt ist. Sind Unterschiede zwischen Mausmodell und Kontrollmaus eindeutig, so werden die Experimente auf ein statistisches Minimum beschränkt.

Verfeinerung: Es wird ständig an der Verbesserung der Versuchsabläufe gearbeitet und wenn möglich schonendere, wenig- oder nicht-invasive Verfahren eingesetzt. So ist es stets das Ziel, das Leiden der Tiere zu minimieren. Zudem bemühen wir uns um kontinuierliche Schulungen unserer MitarbeiterInnen, um neue, weniger invasive Methoden zum Einsatz zu bringen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Ausbildung an Hochschulen oder Ausbildung zwecks Erwerb, Erhaltung oder Verbesserung von beruflichen Fähigkeiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Erwerb bzw. Erhaltung/Verbesserung der beruflichen Fähigkeiten von Landwirten/Landwirtinnen zur Durchführung von Rinderbesamungen des eigenen landwirtschaftlichen Betriebes (Künstliche/Instrumentelle Besamung).

Der zu erwartende Nutzen liegt in der praxistauglichen Aneignung der Fertigkeiten zur Insemination weiblicher Rinder des eigenen Bestandes durch den Tierhalter/die Tierhalterin.

Der zu erwartende Schaden für die Tiere kann aus veterinärfachlicher Sicht als äußerst gering bewertet werden, zumal die Technik der Insemination in einem ersten Schritt theoretisch im Rahmen eines Vortrages demonstriert wird, daraufhin eine praktische Einführung und Übung an einem Kunststoff – Rindermodell und schlussendlich an Schlachtpräparaten des weiblichen Harn- und Geschlechtsapparates erfolgt und erst dann das selbstständige Üben am lebenden Tier unter Einhaltung sämtlicher Sicherheits- und Hygienemaßnahmen unter ständiger veterinärmedizinischer Aufsicht erfolgt. Somit kann die Belastung für das Einzeltier minimiert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere:

Art: Rind, Kühe

Anzahl: 24 je Kurs

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Trotz eingehender Demonstration der Technik zunächst anhand von Bildmaterialien, sowie dem oben beschriebenen Übungsmodell und danach an Schlachtpräparaten, ist eine praxis- und tierschutzkonforme Ausbildung nur an lebenden Rindern erlernbar, eine grundsätzliche Vermeidung des Tierversuches ist daher nicht möglich.

Verminderung: Generell werden vom Verwender immer mindestens die doppelte Anzahl von Übungstieren als Kursteilnehmer/Kursteilnehmerinnen bereitgestellt (Verhältnis 2: 1). Somit müssen zwar mehr Übungstiere zur Verfügung stehen, es wird jedoch immer nur an der Hälfte der Tiere (12 Rinder) geübt. Dadurch wird sichergestellt, dass einer Tiergruppe immer eine Woche zur Regeneration zur Verfügung steht und die Belastung für das Einzeltier durch diese Maßnahme letztendlich auf ein minimales und akzeptables Maß reduziert werden kann. Auf die

Verminderung der Belastung der einzelnen Tiere durch die bereits mehrmals genannten Maßnahmen (Übungsmodell, Schlachtpräparate) sei nochmals explizit hingewiesen.

Verfeinerung/Verbesserung: Dieses Ziel wird durch die klinische und gynäkologische Eingangsuntersuchung der Übungstiere vor Kursbeginn, die Anleitung und die ständige Aufsicht/Überwachung aller Ausbildungs- und Übungsschritte, die erforderlichenfalls notwendigen medizinischen Behandlungen (z. B. Vaginalspülungen) bzw. Nachsorgemaßnahmen von tierärztlicher Seite her erreicht. Alle diese Maßnahmen werden vom diensthabenden Veterinärmediziner taggleich dokumentiert (Tagesprotokoll), abgelegt und stehen dem leitenden und diensthabenden Tierarzt, dem Verwender sowie der mit der Unterbringung und Pflege befassten Personen zur Verfügung. Sollte sich herausstellen, dass ein Tier aufgrund seines Gesundheitszustandes nicht mehr für weitere Übungen herangezogen werden kann, wird das betroffene Rind geeignet markiert, von der Übungsgruppe entfernt, gesondert aufgestellt und erforderlichenfalls tierärztlich versorgt. Zudem erfolgt eine mündliche Anweisung an das Pflegepersonal sowie eine schriftliche Mitteilung an den Verwender. Ebenfalls verringert die zunehmende Fertigkeit der Teilnehmer/Teilnehmerinnen und die Gewährleistung der tierärztlichen Aufsicht/Anleitung die Belastung der Kühe mit Fortdauer des Kurses, durch eine leistungskonforme Fütterung durch das sachkundige Personal wird zudem eine zufriedenstellende Kondition der Rinder gewährleistet.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Pulmonale Hypertonie (PH) ist eine seltene Erkrankung, die zur Remodellierung der Lungengefäße und schließlich zu Herzversagen führt. PH wird oft mit anderen Lungenerkrankungen (z. B. Lungenfibrose) und Entzündungsreaktionen in Verbindung gebracht, die den Verlauf der PH weiter verschlechtern. Interessanterweise zielen viele der existenten Medikamente für das Management der Krankheit auf einen einzelnen Signalweg / Moleküle ab. Vorhandene Therapien ermöglichen eine Verlangsamung der Krankheit, aber es gibt immer noch keine Heilung für die Patienten. Ziel dieses Projekts ist es nun zwei niedermolekulare Moleküle zu untersuchen, welche jeweils mehrere Signalwege gleichzeitig anvisieren und damit innovative Therapiemöglichkeit der Patienten ermöglicht.

zu erwartender Nutzen: Diese Ergebnisse können auf menschliche Krankheiten übertragen werden und helfen, neue Therapien für pulmonale Hypertonie zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere entwickeln Symptome, die der menschlichen Krankheit ähnlich sind, zum Beispiel häufige Müdigkeit, geringe Bewegungstoleranz und eine Erhöhung der Atemfrequenz. Die Tiere können aufgrund von Veränderungen in den Organen mittelfristig leichte Schmerzen erfahren.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse, insgesamt 362

Ratten, insgesamt 44

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die geplanten Tierversuche basieren auf Erkenntnissen von früheren Studien sowie auf Ergebnissen von in vitro Vorversuchen. Komplexe pathophysiologische Zusammenhänge von unterschiedlichen Zelltypen innerhalb der Lunge, die dieser Krankheit zugrunde liegen sind allerdings in vitro nicht rekonstruierbar. Deswegen ist der Einsatz von Tiermodellen unvermeidlich.

Verminderung: Um Tierzahlen auf ein Minimum zu reduzieren, wurden Kontrollgruppen verkleinert und sowie der Versuchsaufbau in einer Weise geplant, dass für jedes einzelne Tier alle wichtigen Messungen und Analysen möglich sind. Zusätzliche Reduzierung der Tieranzahl wird durch eine optimierte Zuchtstrategie erreicht.

Verfeinerung: Die absolute Anzahl der Tiere wurde minimiert, indem mehrere unterschiedliche Messwerte (Parameter) pro Tier gemessen werden. Dies dient der Verfeinerung der Versuche und der Reduktion der Zahl der Tiere. Eingriffe welche das Wohlbefinden der Tiere beeinträchtigen würden werden unter Narkose vorgenommen. Alle Tiere werden unter optimalen, kontrollierten und schmerzfreien Bedingungen gehalten. Die Tiere werden von ausgebildeten Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Um das Wohlbefinden der Tiere zu gewährleisten, werden ihnen Nestmaterial und Tunnels zur Verfügung gestellt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das Mykotoxin Deoxynivalenol (DON) ist weltweit verbreitet; es befällt Weizen und führt zu toxischen Effekten bei Tier und Mensch. Bei Hühnern schädigt es die Barrierefunktion des Darmes und potenziert darmassoziierte Infektionen. Eine mögliche Gegenmaßnahme wäre es, DON mit Hilfe eines Futterzusatzes im Magen-Darm-Trakt zu nichttoxischen Metaboliten umzuwandeln. Daher ist das Ziel des vorliegenden Projekts, die Auswirkung eines DON Metaboliten (Deepoxydeoxynivalenol, DOM-1) auf die Durchlässigkeit der Darmwand und damit den Einfluss auf eine Campylobacter- bzw. E. coli-Besiedlung zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Der zu untersuchende Erreger hat Auswirkungen auf die Darmgesundheit, wobei viele Aspekte der Interaktion von C. jejuni mit dem Darm von Hühnern noch unbekannt sind. Die Untersuchung der Campylobacter-Darm-Interaktion im Kontext eines Mykotoxin Metaboliten ist die Voraussetzung für die Entwicklung wirksamer Gegenstrategien. Der Einsatz eines entgifteten DON-Metaboliten wäre ein erster Schritt zur Validierung einer Methode zur Neutralisierung der negativen Interaktion zwischen C. jejuni und DON. Die Untersuchung stellt somit eine Voraussetzung für die künftige Entwicklung therapeutischer und präventiver Maßnahmen dar.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden mittels Kropfsonde mit Campylobacter inokuliert und entweder mit DON oder DOM-1-kontaminiertem Futter gefüttert. Es werden keine klinisch auffälligen Symptome erwartet. Zur Probengewinnung werden die Tiere getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

180 Broiler

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Da im geplanten Versuch zur Erörterung der dargestellten Fragestellungen der Gesamtorganismus beobachtet werden muss, ist es nicht möglich, den Tierversuch durch alternative Methoden zu ersetzen.

Verminderung: Durch eine entsprechende statistische Planung und Auswertung sowie durch die Berücksichtigung von Erfahrungswerten aus vorangegangenen Versuchen wird sichergestellt, dass der Versuch mit jener Anzahl an Tieren durchgeführt wird, die

unbedingt erforderlich ist, um statistisch signifikante Daten über das gesetzte Ziel zu erreichen.

Verfeinerung: Die Belastung der Tiere wird auf das unvermeidbare Ausmaß reduziert. Die Tiere werden in Gruppen gehalten (Bodenhaltung) und regelmäßig beobachtet, Der klinische Gesundheitszustand wird täglich von qualifiziertem Personal beurteilt. Die definierten Abbruchkriterien werden im Bedarfsfall umgesetzt, um unnötiges Tierleid zu verhindern.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Ausbildung an Hochschulen oder Ausbildung zwecks Erwerb, Erhaltung oder Verbesserung von beruflichen Fähigkeiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Projektziele: Erwerb bzw. Erhaltung/Verbesserung der beruflichen Fähigkeiten von Landwirten/Landwirtinnen zur Durchführung von Rinderbesamungen des eigenen landwirtschaftlichen Betriebes (Künstliche/Instrumentelle Besamung).

Der zu erwartende Nutzen liegt in der praxistauglichen Aneignung der Fertigkeiten zur Insemination weiblicher Rinder des eigenen Bestandes durch den Tierhalter/die Tierhalterin.

Der zu erwartende Schaden für die Tiere kann aus veterinärfachlicher Sicht als äußerst gering bewertet werden, zumal die Technik der Insemination in einem ersten Schritt theoretisch im Rahmen eines Vortrages demonstriert wird, daraufhin eine praktische Einführung und Übung an einem Kunststoff – Rindermodell und schlussendlich an Schlachtpräparaten des weiblichen Harn- und Geschlechtsapparates erfolgt und erst dann das selbstständige Üben am lebenden Tier unter Einhaltung sämtlicher Sicherheits- und Hygienemaßnahmen unter ständiger veterinärmedizinischer Aufsicht erfolgt. Somit kann die Belastung für das Einzeltier minimiert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Art: Rind, Kühe

Anzahl: 24 je Kurs

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Trotz eingehender Demonstration der Technik zunächst anhand von Bildmaterialien, sowie dem oben beschriebenen Übungsmodell und danach an Schlachtpräparaten, ist eine praxis- und tierschutzkonforme Ausbildung nur an lebenden Rindern erlernbar, eine grundsätzliche Vermeidung des Tierversuches ist daher nicht möglich.

Verminderung: Generell werden vom Verwender immer mindestens die doppelte Anzahl von Übungstieren als Kursteilnehmer/Kursteilnehmerinnen bereitgestellt (Verhältnis 2: 1). Somit müssen zwar mehr Übungstiere zur Verfügung stehen, es wird jedoch immer nur an der Hälfte der Tiere (12 Rinder) geübt. Dadurch wird sichergestellt, dass einer Tiergruppe immer eine Woche zur Regeneration zur Verfügung steht und die Belastung für das Einzeltier durch diese Maßnahme letztendlich auf ein minimales und akzeptables Maß reduziert werden kann. Auf die

Verminderung der Belastung der einzelnen Tiere durch die bereits mehrmals genannten Maßnahmen (Übungsmodell, Schlachtpräparate) sei nochmals explizit hingewiesen.

Verfeinerung/Verbesserung: Dieses Ziel wird durch die klinische und gynäkologische Eingangsuntersuchung der Übungstiere vor Kursbeginn, die Anleitung und die ständige Aufsicht/Überwachung aller Ausbildungs- und Übungsschritte, die erforderlichenfalls notwendigen medizinischen Behandlungen (z. B. Vaginalspülungen) bzw. Nachsorgemaßnahmen von tierärztlicher Seite her erreicht. Alle diese Maßnahmen werden vom diensthabenden Veterinärmediziner taggleich dokumentiert (Tagesprotokoll), abgelegt und stehen dem leitenden und diensthabenden Tierarzt, dem Verwender sowie der mit der Unterbringung und Pflege befassten Personen zur Verfügung. Sollte sich herausstellen, dass ein Tier aufgrund seines Gesundheitszustandes nicht mehr für weitere Übungen herangezogen werden kann, wird das betroffene Rind geeignet markiert, von der Übungsgruppe entfernt, gesondert aufgestellt und erforderlichenfalls tierärztlich versorgt. Zudem erfolgt eine mündliche Anweisung an das Pflegepersonal sowie eine schriftliche Mitteilung an den Verwender. Ebenfalls verringert die zunehmende Fertigkeit der Teilnehmer/Teilnehmerinnen und die Gewährleistung der tierärztlichen Aufsicht/Anleitung die Belastung der Kühe mit Fortdauer des Kurses, durch eine leistungskonforme Fütterung durch das sachkundige Personal wird zudem eine zufriedenstellende Kondition der Rinder gewährleistet.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Es wird die Rolle des Darmmikrobioms und G-Protein gekoppelter Rezeptoren bei entzündlichen Darmerkrankungen und dem Kolonkarzinom untersucht. Diese Erkrankungen sind schwer zu behandeln und neue Therapieformen sind erforderlich. Von Darmbakterien ist bereits bekannt, dass sie entzündliche Darmerkrankungen beeinflussen. So stellt die Stuhltransplantation bereits eine neue Form der Behandlung dar. Ebenso können Darmbakterien den Verlauf eines Kolonkarzinoms wesentlich beeinflussen. Zusätzlich haben sie eine wichtige Wirkung auf Immunzellen im Tumor, was eine entscheidende Rolle bei Immuntherapien spielt. Im Projekt wird die Rolle von Darmbakterien auf den Verlauf der Entzündung und der Tumorbildung im Dickdarm untersucht, besonders ob sie den Entzündungsprozess und die Karzinogenese verlangsamen und damit positiv auf eine Heilung einwirken können und welche Immunzellen und G-Protein gekoppelte Rezeptoren bei einer Heilung mitspielen.

zu erwartender Nutzen: Entzündungen im Darm, Kolonkarzinom und die Einwanderung von Immunzellen in den Tumor verlaufen bei den Mäusen gleich wie beim Menschen. Die Modelle zu diesen Erkrankungen zeigen auch vielfach die gleiche Symptomatik. Dies ist von äußerst großer Wichtigkeit für die Übertragbarkeit von experimentellen Ergebnissen auf die Humanmedizin. Das Zusammenspiel von Darmbakterien, eingewanderten Immunzellen und Rezeptoren und deren Auswirkung auf diese Erkrankungen kann nur im lebenden Organismus und nicht in einem Einzel-Versuch untersucht werden. Die Untersuchungen in den transgenen Mäusen bringt einen beträchtlichen neuen Wissensgewinn, der in der Grundlagen- und angewandten Forschung und in der Medizin von äußerst großem Nutzen ist.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Für die Untersuchungen werden Wildtyp- und knockout Mäuse verwendet. Alle Mäuse sind vital. Die Untersuchungen während der Lebenszeit der Mäuse werden an Hand langjähriger, etablierter und bekannter Methoden durchgeführt, in denen das Tierleid auf ein Minimum reduziert ist.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt sollen 1572 Mäuse verwendet werden.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Tumorentstehung, Entzündung, Einwanderung von Immunzellen und Einwirken von bakteriellen Effektoren in diese Vorgänge sind von komplexen Mechanismen, wie dem Zusammenspiel von verschiedenen Zelltypen und Organen

abhängig, die nur in einem Organismus untersucht werden können. Da die Funktion der beteiligten Zellen abhängig ist von ihrer Umgebung, sind Zellkulturen und isolierte Organversuche für die Untersuchung dieser Erkrankungen nur begrenzt geeignet.

Verminderung: Ausgehend von Versuchen in Zellkulturen und Daten aus der Literatur wird versucht, die Anzahl der Mäuse in den Versuchsgruppen auf ein Minimum, welches noch eine statistische Signifikanz erlaubt, zu halten. Dies geschieht durch genaue Planung des Versuchs. Durch eine statistische Analyse, basierend auf Vordaten oder Daten aus der Literatur, kann die Anzahl der Tiere in der Versuchsgruppen weitgehend gut geschätzt und die Gruppen klein gehalten werden. Die analytische Bestimmung von biologischem Material wird so gut wie möglich auf viele Parameter ausgedehnt. Damit wird das vorhandene biologische Material optimal ausgenutzt.

Verfeinerung: Die Tiere werden während der Versuche durch geprüfetes Tierpflegeteam betreut und versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Für das Wohlbefinden der Tiere wird ihnen Enrichment in Form von Nestmaterial und Tunnel zur Verfügung gestellt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit einer Impfung gegen das Porzine Reproductive und Respiratorische Syndrom (PRRS) an Mastschweinen zu untersuchen. Zum Einsatz kommt ein kommerziell erhältlicher Impfstoff, der zur Anwendung am Ferkel zugelassen ist. In der Praxis erfolgt die Impfung entweder im Saugferkelalter oder in der Ferkelaufzucht. Wissenschaftliche Daten zur Impfung von Mastschweinen fehlen bislang.

zu erwartender Nutzen: Die Studie soll den positiven Einfluss der Impfung nachweisen bzw. bestätigen und durch ihre verstärkte Anwendung die Gesundheitsvorsorge für Schweine verbessern. Der PRRS-Prophylaxe kommt im Gesundheitsmanagement von Schweinebetrieben große Bedeutung zu, da sie einen wichtigen Beitrag zur Gesundheit der Tiere leistet.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der PRRSV-1 Lebendimpfstoff wird den Schweinen intramuskulär mittels Injektion verabreicht. Um die Zirkulation des PRRS-Virus im Bestand zu beurteilen, wird einmalig von jedem Tier eine Blutprobe entnommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

1080 Schweine (Hausschwein; *Sus Scrofa domestica*)

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Es stehen keine Alternativen zur Untersuchung der Zirkulation und Stabilisierung von PRRSV in einem Bestand zur Verfügung. Die komplexen Vorgänge zur Viruszirkulation können mit in vitro Modellen nicht nachgeahmt werden. Ebenso ist es im in vitro-Modell nicht möglich, die Wirksamkeit der geplanten Impfmaßnahme unter Feldbedingungen zu bewerten.

Verminderung: Die Anzahl an Schweinen zur Beurteilung der Viruszirkulation im Bestand wurde auf ein Minimum reduziert, um mit 95 %iger Sicherheit eine Prävalenz von 10% innerhalb der jeweiligen Mastgruppe von je etwa 400 Mastschweinen zu erkennen.

Verfeinerung: Es werden lediglich minimalinvasive Maßnahme (Impfungen und Blutentnahmen) durchgeführt. Um sicherzustellen, dass die Belastung der Tiere auf

ein Minimum reduziert wird, werden die Blutproben ausschließlich von Fachpersonen entnommen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel der Studie ist es die Rolle von Thyroid Hormone Receptor β (TR β)/ μ Crystallin (CRYM) und deren Signaltransduktionswege im Prostatakrebs zu erforschen.

Prostatakrebs ist weltweit gesehen die zweit häufigst diagnostizierte Krebsart bei Männern mit mehr als 1 Million neuer Fälle pro Jahr. In vorangegangenen Studien konnten wir bereits nachweisen, dass TR β und CRYM eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Metastasierung von Prostatakarzinomen spielt. Sowohl TR β als auch CRYM sind T3 bindende Proteine, die sich bei der Entstehung vom Prostatakarzinom antagonisieren. Dabei wirkt TR β als Onkogen, CRYM als Tumorsupressor. In der vorliegenden Studie wird erforscht welche Rolle die TR β und CRYM Expression in der Progression und Metastasierung von Prostatakarzinomen spielen. Hierbei soll geklärt werden ob eine Blockade des T3 Signalweges über TR β bzw. deren Aktivierung über CRYM eine mögliche Behandlungsstrategie für Prostatakarzinome darstellt.

zu erwartender Nutzen: Falls sich unsere Hypothese, dass die Blockade von TR β bzw. die Aktivierung von CRYM im T3- Signalweg zu einer Reduktion des Tumorwachstums führt als zutreffend herausstellt, wäre dies eine vielversprechender Therapieansatz für humane Prostatakarzinompatienten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das Prostatakarzinom bleibt bis in sehr späte Stadien indolent, daher wird der zu erwartende Schaden der Tiere als gering bis maximal mittelgradig eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt 670 Mäuse.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Durch vorherige in vitro Arbeiten in Zellkulturen und in vivo Arbeiten im Mausmodell konnte ein Effekt von der T3 Blockade auf die Prostataumorogenese bereits nachgewiesen werden. Um nun zu erforschen welche Effekte TR β /CRYM auf den Downstream Signaltransduktionsweg haben, wurden bereits ebenfalls umfangreiche Arbeiten in Zellkulturen durchgeführt. Hierbei wurde etablierte Humane Prostatakarzinomzelllinien herangezogen.

Verminderung: Die Anzahl der Studientiere wurde durch Berechnung der Stichprobengröße ermittelt. Weiterhin wird die Streuung der Ergebnisse durch

Standardisierung der Haltungsbedingungen und der Methodik so gering wie möglich gehalten und so die Anzahl der Tiere auf das erforderliche Mindestmaß reduziert.

Verfeinerung: Die Analyse der transgenen Mäuse wird mit der Beteiligung anderer hochkarätiger Experimentatoren/Kooperationspartner durchgeführt, die umfangreiche Kenntnisse mit der jeweils erforderlichen experimentellen Arbeit haben.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel: Das Ziel dieses Projektes ist die Herstellung und Verwendung neuartiger Mausmodelle für Akute Myeloide Leukämie (AML), die das Studium von klinisch relevanten Kombinationen von Mutationen ermöglichen.

zu erwartender Nutzen: Da derartige Modelle bisher nicht existieren, lässt ihre Herstellung und Analyse bessere Aufschlüsse über die Entstehung und Entwicklung von AML erwarten. Mit den Modellen können bereits bekannte potenziell AML auslösende Kombinationen von Mutationen im lebenden Tier validiert werden. Weiters sollen gängige und experimentelle Therapieformen getestet werden, um Erkenntnisse über neue Behandlungsansätze zu gewinnen und auf ihrer Grundlage neue Therapieansätze zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei der Herstellung der Mausmodelle werden die Mäuse zunächst bestrahlt und anschließend werden Blutstammzellen mit den zu untersuchenden Mutationen mittels einmaliger Injektion in die Schwanzvene in die Mäuse eingebracht. Nach der Transplantation werden die Mäuse für mindestens 3 Wochen mehrmals täglich kontrolliert, um etwaige Probleme beim Anwachsen der transplantierten Zellen auszuschließen. Bei ersten Anzeichen von Problemen werden die Mäuse euthanasiert, um ein Leiden der Tiere zu verhindern. Um die Verteilung der Tumorzellen in den Empfängertieren zu bestimmen, wird den Tieren nach Betäubung eine natürliche Substanz in die Bauchhöhle injiziert, die es erlaubt die Tumorzellen sichtbar zu machen und deren Verteilung mittels eines nicht-invasiven bildgebenden Verfahrens aufzunehmen.

2. Art und Anzahl der Tiere

4735 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Das Ziel des Projekts ist die Untersuchung der Entstehung und Entwicklung von Blutkrebs sowie der Auswirkungen von etablierten und neuen Behandlungsmethoden auf diese Erkrankung. In vitro-Methoden können die komplexen Wechselwirkungen und immunologischen Vorgänge im Gesamtorganismus nicht rekapitulieren und daher auch nicht zur Beantwortung dieser Fragestellungen verwendet werden. Da sowohl das blutbildende System als auch das Immunsystem nur im Gesamtkontext eines lebenden Organismus funktioniert, sind die Tierversuche nicht vermeidbar.

Verminderung: Durch die Ergebnisse von Vorversuchen kann die benötigte Versuchstierzahl abgeschätzt werden. Liegen keine Erfahrungswerte vor, werden Pilotexperimente durchgeführt. Die Versuche werden zeitlich aufeinander abgestimmt, um die Anzahl an Kontrollgruppen so klein wie möglich zu halten.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter standardisierten Bedingungen mit freier Bewegungsmöglichkeit und ad libitum-Zugang zu Futter und Wasser gehalten. Die experimentellen Eingriffe sowie Behandlungen der Tiere erfolgen nach international erprobten Protokollen. Die Tiere werden von geschultem Personal betreut und engmaschig auf Anzeichen von Stress, Schmerzen, Krankheiten und jegliche Verschlechterungen des Allgemeinzustandes kontrolliert. Bei Anzeichen einer Krankheit oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes wird das Experiment für das betroffene Tier beendet.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Der Anteil der älteren Menschen nimmt weltweit in vielen Bevölkerungen stetig zu. Altern ist ein multifaktorieller Vorgang, der sowohl zellulärer, organischer als auch systemischer Vorgänge umfasst. Altern ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung einer Vielzahl von chronischen Erkrankungen, wie beispielsweise Lebererkrankungen. Des Weiteren zeigen Studien, dass erhöhte bakterielle Endotoxinkonzentrationen im Plasma mit einer altersabhängigen Dysfunktion der Leber einhergehen. Bei Mäusen, die einen Mangel an dem sogenannten Lipopolysaccharid-bindenden Protein (LBP) aufweisen, das für die Bindung von Endotoxin und folglich für die Auslösung von einer Immunantwort verantwortlich ist, kommt es durch bakterielles Endotoxin zu keiner Immunantwort. Dennoch sind die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen hierbei noch nicht vollständig geklärt. Im vorliegenden Versuchsvorhaben soll nun geklärt werden, ob ein Verlust bzw. Mangel von LBP einen protektiven Faktor in der Entwicklung von altersassoziierten Veränderungen der Leberfunktion sein könnte.

zu erwartender Nutzen: Im geplanten Versuchsvorhaben sollen die molekularen Mechanismen, die den Zusammenhang zwischen Altern und Leberdegeneration sowie einen möglichen protektiven Effekt von einem Fehlen des LBP auf die altersabhängige Leberdegeneration untersucht werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Blutentnahmen erfolgen unter Narkose. Die Gewebeentnahme erfolgt jeweils unter terminaler Narkose mit anschließender zervikaler Dislokation. Während des Versuchs sind geringe Belastungen zu erwarten. Die Mäuse werden engmaschig kontrolliert und bei auftretenden Abbruchkriterien aus dem Versuch entfernt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Tierart: *Mus musculus*; Gesamttieranzahl: Es werden maximal 86 männliche und 86 weibliche Mäuse verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Bis heute steht kein in-vitro System zur Verfügung, das den komplexen Prozess des Alterns abbildet. Vergleichbare Versuche sind beim Menschen aus ethischen Gründen nicht durchführbar.

Verminderung: 1. Die Versuchstiere der einzelnen Gruppen werden unter standardisierten Bedingungen gehalten, so dass eine statistische Streuung innerhalb der Gruppen reduziert werden kann. 2. Die Bestimmung der Gruppengröße erfolgte aufgrund der im Rahmen früherer Tierversuche ermittelten Stichprobenstreuung der Zielparameter, sowie der Ergebnisse der A priori Poweranalyse mittels „GPower“.

Verfeinerung: Die Versuchstiere werden während des gesamten Versuchs in Gruppen gehalten und haben Zugang zu üblichem Enrichment (Einstreu, Häuschen, Nistmaterial, Nagehölzchen), sowie auch Zugang zu Futter und Wasser. Außerdem werden die Versuchstiere täglich überwacht. Zum Versuchsende erhalten die Tiere eine terminale Narkose. Zudem wurde die Anwendung schmerzloser Endpunkte (Abbruchkriterien) definiert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Ausbildung an Hochschulen oder Ausbildung zwecks Erwerb, Erhaltung oder Verbesserung von beruflichen Fähigkeiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Projektziele: Erwerb bzw. Erhaltung/Verbesserung der beruflichen Fähigkeiten von Landwirten/Landwirtinnen zur Durchführung von Rinderbesamungen des eigenen landwirtschaftlichen Betriebes (Künstliche/Instrumentelle Besamung).

Der zu erwartende Nutzen liegt in der praxistauglichen Aneignung der Fertigkeiten zur Insemination weiblicher Rinder des eigenen Bestandes durch den Tierhalter/die Tierhalterin.

Der zu erwartende Schaden für die Tiere kann aus veterinärfachlicher Sicht als äußerst gering bewertet werden, zumal die Technik der Insemination in einem ersten Schritt theoretisch im Rahmen eines Vortrages demonstriert wird, daraufhin eine praktische Einführung und Übung an einem Kunststoff – Rindermodell und schlussendlich an Schlachtpräparaten des weiblichen Harn- und Geschlechtsapparates erfolgt und erst dann das selbstständige Üben am lebenden Tier unter Einhaltung sämtlicher Sicherheits- und Hygienemaßnahmen unter ständiger veterinärmedizinischer Aufsicht erfolgt. Somit kann die Belastung für das Einzeltier minimiert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere:

Art: Rind, Kühe

Anzahl: 24 je Kurs

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Trotz eingehender Demonstration der Technik zunächst anhand von Bildmaterialien, sowie dem oben beschriebenen Übungsmodell und danach an Schlachtpräparaten, ist eine praxis- und tierschutzkonforme Ausbildung nur an lebenden Rindern erlernbar, eine grundsätzliche Vermeidung des Tierversuches ist daher nicht möglich.

Verminderung: Generell werden vom Verwender immer mindestens die doppelte Anzahl von Übungstieren als Kursteilnehmer/Kursteilnehmerinnen bereitgestellt (Verhältnis 2: 1). Somit müssen zwar mehr Übungstiere zur Verfügung stehen, es wird jedoch immer nur an der Hälfte der Tiere (12 Rinder) geübt. Dadurch wird sichergestellt, dass einer Tiergruppe immer eine Woche zur Regeneration zur Verfügung steht und die Belastung für das Einzeltier durch diese Maßnahme letztendlich auf ein minimales und akzeptables Maß reduziert werden kann. Auf die

Verminderung der Belastung der einzelnen Tiere durch die bereits mehrmals genannten Maßnahmen (Übungsmodell, Schlachtpräparate) sei nochmals explizit hingewiesen.

Verfeinerung/Verbesserung: Dieses Ziel wird durch die klinische und gynäkologische Eingangsuntersuchung der Übungstiere vor Kursbeginn, die Anleitung und die ständige Aufsicht/Überwachung aller Ausbildungs- und Übungsschritte, die erforderlichenfalls notwendigen medizinischen Behandlungen (z. B. Vaginalspülungen) bzw. Nachsorgemaßnahmen von tierärztlicher Seite her erreicht. Alle diese Maßnahmen werden vom diensthabenden Veterinärmediziner taggleich dokumentiert (Tagesprotokoll), abgelegt und stehen dem leitenden und diensthabenden Tierarzt, dem Verwender sowie der mit der Unterbringung und Pflege befassten Personen zur Verfügung. Sollte sich herausstellen, dass ein Tier aufgrund seines Gesundheitszustandes nicht mehr für weitere Übungen herangezogen werden kann, wird das betroffene Rind geeignet markiert, von der Übungsgruppe entfernt, gesondert aufgestellt und erforderlichenfalls tierärztlich versorgt. Zudem erfolgt eine mündliche Anweisung an das Pflegepersonal sowie eine schriftliche Mitteilung an den Verwender. Ebenfalls verringert die zunehmende Fertigkeit der Teilnehmer/Teilnehmerinnen und die Gewährleistung der tierärztlichen Aufsicht/Anleitung die Belastung der Kühe mit Fortdauer des Kurses, durch eine leistungskonforme Fütterung durch das sachkundige Personal wird zudem eine zufriedenstellende Kondition der Rinder gewährleistet.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das Ziel dieses Projektes liegt darin die Methodik, mit denen Motorfunktion, emotionales Verhalten und kognitives Verhalten von Mäusen in der medizinischen Grundlagenforschung getestet werden zu überprüfen und gegebenenfalls zu verbessern. Verhaltenstests an Mäusen sind schwierig durchzuführen und viele Parameter können das Verhalten von Mäusen beeinflussen. Um sicherzustellen, dass in diesen Experimenten solide Daten gesammelt werden und um die Validität dieser präklinischen Daten zu gewährleisten und eine Grundlage für die Umlegbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen zu schaffen, ist es notwendig die detaillierten Abläufe der Experimente genauestens zu überprüfen und evtl. anzupassen. Wir wollen zu diesem Zweck die Ergebnisse unserer Verhaltenstest-Core Facility mit den Ergebnissen unserer Partner-Facility in Tschechien vergleichen und an bekannten Mausmodellen überprüfen. Wir werden die Daten beider Facilities auch mit der bereits existierenden Literatur sowie Daten von großen internationalen Forschungskonsortia vergleichen, um zu überprüfen, ob unsere Versuchsabläufe valide sind und um sie bei möglichen Abweichungen zu verbessern.

zu erwartender Nutzen: Sicherstellung der Validität der Testabläufe in den beiden Core Facilities, Verbesserung der detaillierten Abläufe und verbesserte Dokumentation, Wissensaustausch zwischen den Experten der beiden Core Facilities, bei abweichenden Daten: neues Wissen um die beeinflussenden Faktoren und bessere Interpretation der Forschungsergebnisse

zu erwartender Schaden für die Tiere: Stressbelastung der 12 Mäuse, die als Modell für eine Motorfunktionsstörung dienen aufgrund ihrer genetischen Veränderung, die zu Zitterverhalten, abnormalem Gangverhalten, Koordinationsschwierigkeiten und verringerter Gewichtszunahme führt. Stressbelastung der 36 Mäuse, die zum Zweck des Überprüfens von Verhaltensänderungen im Stresszustand, Corticosteron im Trinkwasser verabreicht bekommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden 101 Mäuse verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Da es in diesem Projekt um die Datenqualitätssicherung von Verhaltenstests an Mäusen geht, sind Tierversuche für dieses Projekt nicht zu vermeiden.

Verminderung: Das Projekt kann in einem gewissen Maß zur Verringerung der Tierzahlen in Tierversuchen beitragen, da bei verbesserter Methodik, geringere Fehlerzahlen auftreten und daher kleinere Gruppengrößen zu soliden Daten führen können.

Verfeinerung: Das Projekt trägt in einem hohen Maß zur Verfeinerung von Tierversuchen bei, da wir in diesem Projekt die genaue Methodik und Vergleichbarkeit prä-klinischer Daten evaluieren werden. Die Mäuse, die aufgrund ihrer genetischen Veränderungen belastet sind, werden wir gemäß den Empfehlungen des kommerziellen Züchters halten mit einer speziellen, unterstützenden Diät und in einem Alter testen, in dem die Verhaltensauffälligkeit deutlich zu erkennen sein sollte, jedoch die Mäuse noch nicht übermäßig beeinträchtigt sind.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Multiple Sklerose ist die häufigste neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch schubförmiges Auftreten neurologischer Symptome wie z. B. Lähmungen, Gefühls- oder Sehstörungen gefolgt von einer mehr oder weniger zufriedenstellenden Rückbildung. Über den Verlauf von Jahren kann es zu variablen, bleibenden Behinderungen kommen. Während für die schubhafte Phase der Erkrankung mittlerweile eine Reihe von Medikamenten zur Verfügung steht, ist die progrediente Phase bisher nur schwer therapeutisch zu beeinflussen. Unter anderem konnten lange Zeit die kortikalen Läsionen, die typisch für die progrediente MS sind, nicht im Tiermodell nachgestellt werden. In unserem neuen Tiermodell der kortikalen Demyelinisierung können wir aber gerade diese Phase spezifisch untersuchen. In klinischen Studien konnte eine Wirksamkeit einer gegen B-Zellen gerichteten Therapie sowohl in der schubhaften wie auch der frühen progredienten MS gezeigt werden. In unserem Versuch möchten wir die Wirksamkeit dieser Therapie speziell auf die kortikale Pathologie in unserem Tiermodell untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Mit diesem Tiermodell ist es möglich Aussagen zum Therapieeffekt einer Anwendung einer gegen B- Zellen gerichteten Therapie auf kortikale demyelinisierende Läsionen zu erhalten. Auch Rückschlüsse auf die Rolle der B- Zellen in der progredienten MS können gezogen werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Aus Vorversuchen ist bekannt, dass eine demyelinisierende Läsion im Frontallappen der Tiere lediglich zu einer milden, vorübergehenden Veränderung des Verhaltens führt. Bei der Katheterimplantation ist zu erwarten, dass die Tiere für einen Zeitraum von drei Tagen leichte bis mittelstarke Schmerzen erleiden, was durch die Gabe von Schmerzmittel aber so gering wie möglich gehalten wird.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden maximal 105 Ratten für diese Versuche benötigt.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Leider kann eine Fragestellung, in wie fern sich eine Substanz als Therapeutikum für eine Erkrankung des Gehirns eignet, nur im Tierversuch beantwortet werden. Aufgrund des komplexen Zellzusammenspiels in den

untersuchten kortikaler Läsionen ist ein Ausweichen auf andere experimentelle Techniken wie z. B. Zellkultur leider nicht möglich.

Verminderung: Unser Versuchsansatz wurde durch verschiedene Vorarbeiten so konzipiert, dass mit einer relativ geringen Tieranzahl gute Aussagen zum Therapieeffekt einer Anwendung von Vitamin D auf kortikale demyelinisierende Läsionen zu erhalten. Es wird großer Wert darauf gelegt, die Projektversuche nur mit jener minimalen Anzahl an Ratten durchzuführen, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: In diesen für den medizinischen Fortschritt sehr wichtigen Untersuchungen wird immer auf eine möglichst geringe Belastung der Versuchstiere geachtet. Gleichzeitig werden, wann immer möglich, mehrere Parameter (Verhaltensparameter, biochemische und funktionelle Parameter) bestimmt, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das vorhandene biologische Material optimal zu nutzen. Dies wird durch die genaue Planung des Versuchsablaufs und das optimale Ausnutzen aller Ressourcen erreicht. Die Zahl der verwendeten Ratten beläuft sich auf die statistisch notwendige Anzahl pro Versuch und es werden keine Versuche unnötig ausgeführt oder wiederholt. Zusätzlich wird für eine möglichst angenehme und stressfreie Umgebung der Tiere gesorgt. Während des Behandlungszeitraums stehen die Tiere unter engmaschiger Beobachtung durch das erfahrene Tierpflegepersonal und die Forschungsgruppe und werden vom Tierärzteteam regelmäßig auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Gefäßverkalkungen (Atherosklerose) und deren klinische Komplikationen, wie Herzinfarkt und Schlaganfall, sind die häufigsten Todesursachen weltweit. Für die Entstehung der Atherosklerose spielen hohe Cholesterinwerte und Entzündungen eine bedeutende Rolle. Die genauen Umstände für die Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose sind allerdings nach wie vor ungeklärt. Mit Hilfe des immer detaillierteren Verständnisses der biochemischen Vorgänge in und zwischen Zellen wird versucht, die Ursachen und den molekularen Ablauf zu klären. Innerhalb dieses Projektes soll die Rolle eines Regulationsmechanismus in bestimmten Immunzellen in der Entstehung der Atherosklerose anhand von Mausmodellen untersucht werden. Im Detail sollen neue Mausmodelle etabliert werden, die neben genetisch bedingter Atheroskleroseanfälligkeit auch ein Defizit eines bestimmten Rezeptors haben. Diese Modelle ermöglichen es, den Effekt dieses Proteins auf die Entstehung atherosklerotischer Gefäßveränderungen zu untersuchen. Dies soll in erster Linie mittels histologischer und biochemischer sowie immunologischer Methoden an post mortem entnommenen Geweben geschehen.

zu erwartender Nutzen: Derzeit gibt es keine spezifische Therapiestrategie, die sich gezielt gegen die entzündlichen Abläufe bei diesen Erkrankungen richtet. Jedoch kann ein besseres Verständnis dieser Abläufe in der Krankheitsentstehung zu neuen wirksamen und spezifischen Therapiestrategien führen, die diese Erkrankungen verhindern. Der hierbei untersuchte Ansatz könnte spezifisch Wege aufweisen, mit denen körpereigene Abwehrmechanismen als therapeutische Maßnahme angeregt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Da es sich bei dieser Studie um die Untersuchung eines Krankheitsprozesses eines komplexen Organsystems handelt, können diese nur in lebenden Organismen durchgeführt werden. Die vorgenommenen Eingriffe sind allesamt mit einer geringen bis mittleren Belastung der Versuchstiere verbunden, wobei diese soweit wie möglich vermieden werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

140 männliche Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Da die Aussagen von Zellkulturexperimenten begrenzt sind und nicht im Zusammenhang mit der Funktion eines Gens im ganzen Organismus stehen bzw. die

in vivo Situation darstellen, ist eine Vermeidung des beantragten Tierversuches nicht möglich. Die Fragestellung ist nur in vivo zu beantworten.

Verminderung: Das Design dieser Studie fand unter genauer Berücksichtigung der 3R Regeln statt. Bei der Erstellung des Versuchsplanes wurde darauf geachtet, dass die Versuche mit der geringstmöglichen Belastung und kleinstmöglichen (aber statistisch notwendigen) Anzahl an Versuchstieren durchgeführt werden.

Verfeinerung: Um das Wohl der Tiere zu verbessern wird neben den Standardmaßnahmen eine angereicherte Haltungsumgebung (i.e. „enriched environment“) helfen, den Stress der Tiere weiter zu reduzieren. Die Tiere werden von Beginn der Unterbringung an den Umgang mit Menschen gewöhnt, um den Stress bei den Kontrollen und Messungen, etc. zu minimieren.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Ausbildung an Hochschulen oder Ausbildung zwecks Erwerb, Erhaltung oder Verbesserung von beruflichen Fähigkeiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die Unterbringung der Kaninchen erfolgt sachgerecht im Tierhaltungsstall. Die Kaninchen werden vom Tierhaltungsstall im entsprechenden Tierkäfig nach Einleitung der Narkose in das Labor _ verbracht und dort den mikrochirurgischen Übungen unterzogen. Der gesamte Kurs wird vom _ bis _ dauern, die mikrochirurgische Präparation an den Versuchstieren wird lediglich am Freitag, den _ durchgeführt werden. Nach der Beendigung der mikrochirurgischen Übungen werden die Tiere in der Narkose sakrifiziert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Kaninchen *Oryctolagus cuniculus* n = 12

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Nach derzeitigem Kenntnis- und Wissensstand sind mikrochirurgische Übungen am lebenden Tier durch nichts zu ersetzen, weil sie der Situation im Operationssaal und gerade für heikle und schwierige Mikrogefäßoperationen am Gehirn eine Voraussetzung sind, damit derartige Operationen überhaupt erfolgreich durchgeführt werden können.

Verminderung: Selbstverständlich gibt es mittlerweile Simulationsmodelle, welche aus Kunststoff hergestellt sind und in Form einer Plastikratte bzw. eines Silikonmodells als Einstieg in den Kurs dienen, um von dem Tiermodell am maximalsten zu profitieren. Durch diese Modelle kann selbstverständlich die Frequenz der Verwendung von lebenden Tieren drastisch reduziert werden.

Verfeinerung: Der Kurs hat in gradueller Weise von Tag 1 bis Tag 3 den Schwierigkeitsgrad erhöht insofern, als am Tag 1 und 2 nur an den oben genannten Simulationsmodellen trainiert wird, um die Kursteilnehmerinnen und Kursteilnehmer auf die Operation an den Tieren mit steigendem Schwierigkeitsgrad vorzubereiten. Dadurch gelingt es, das Tier nach entsprechender Prämedikation und abgestimmter Narkose so schonend wie möglich zu operieren. Eine Nachbeobachtung der Tiere war und ist nie vorgesehen, da es sich um einen reinen Tierversuch zu Übungszwecken handelt. Am Ende der Übung, das heißt etwa 6 Stunden nach Beginn der mikrochirurgischen Operationen, werden sämtliche Tiere ohne Aufwachversuch sakrifiziert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel dieses Projektes ist es, Adultwürmer des roten Magenwurms der kleinen Wiederkäuer, (*Haemonchus contortus*) aus experimentell infizierten Schafen zu isolieren. Das gewonnene Material dient als Referenzmaterial für künstlich hergestelltes Impfantigen, das erstmals künstlich hergestellt werden kann. Außerdem werden Larven zur weiteren Vermehrung und Analyse von *H. contortus* gewonnen.

zu erwartender Nutzen: Da Antigen für die Impfung bisher nur aus lebenden Würmern gewonnen werden konnte stellt die Entwicklung von Alternativen im Reagenzglas eine große Verbesserung für die Versorgung von Schafherden mit dem Impfstoff dar. Der Vergleich mit natürlichem Antigen, das im Schaf erzeugt wird, ist ein unverzichtbarer Schritt für diese Entwicklung. Langfristig wird dadurch eine Infektion von Schafen zum Zweck der Antigengewinnung deutlich reduziert.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Schafe im Alter von 6-12 Monaten werden oral mit *H. contortus* infiziert. Wenn die Eiausscheidung mit dem Kot einsetzt (Kontrolle durch rektale Kotprobennahme), werden die Schafe getötet und die Würmer aus dem Magen gewonnen. Da geringe Infektionsdosen verwendet werden, werden keine oder nur geringe Krankheitssymptome wie Appetitlosigkeit, Blässe und Anämie erwartet.

2. Art und Anzahl der Tiere

24 Hausschafe

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Es gibt derzeit kein In vitro-Kultursystem zur Vermehrung von *H. contortus*. Langfristig sollen die Experimente dazu führen, dass deutlich weniger Tiere für die Herstellung von Antigen infiziert werden müssen; das Projekt leistet somit einen wesentlichen Beitrag zu den „3R“ (Vermeidung und Verringerung).

Verminderung: Die beantragte Anzahl ist ein Maximalwert. Da es sich um eine Haltung zur Erzeugung von Ausgangsmaterial von Würmern für die weitere Forschung handelt, kommen keine statistischen Berechnungen zum Einsatz. Es werden maximal 4 Tiere/Durchgang eingestellt; sobald die benötigte Anzahl an Antigen gewonnen ist werden im nächsten Durchgang nur so viele Tiere verwendet, dass die erforderlich sind um die Gewinnung von Larven zur Aufrechterhaltung des Parasitenzyklus zu ermöglicht wird.

Verfeinerung: Die Tiere werden zunächst an die neue Umgebung und danach an die Handhabung (Einfangen, kurzzeitiges Fixieren, rektale Kotprobennahme) gewöhnt. Die Tiere werden in Kleingruppen in einem Laufstall gehalten; bei entsprechender Witterung haben sie Zugang zu einem befestigten Auslauf. Als Futter erhalten die Tiere Heu und evtl. Kraftfutter.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Ziel dieses Projektes, in dessen Rahmen diese Versuche beantragt werden, ist es die Rolle von Neuropeptidsystemen in den adaptiven Veränderungen mitochondrialer Funktionen bei Sauerstoffmangel zu verstehen. Sauerstoffmangel führt sehr leicht zu Hirnschäden und tritt z. B. bei Schlaganfällen, epileptischen Anfällen aber auch bei Herzoperationen auf. Andererseits wirkt sich eine Phase mit geringerem Sauerstoffangebot positiv auf die Resistenz des Hirns gegen epileptische Anfälle aus (hypoxic preconditioning). Die beantragten Versuche dienen dazu, die Regulation dieser Anpassungen zu verstehen.

Der erwartete Nutzen besteht darin, neue Möglichkeiten zu entwickeln um neuronale Schäden durch akuten Sauerstoffmangel (z. B. bei Schlaganfall) zu vermindern bzw. diesen vorzubeugen (z. B. bei operativen Eingriffen am Herzen). Damit dies erreicht werden kann, ist es nötig Mäuse für 7 h unter milden hypoxischen (verminderter Sauerstoffgehalt) Bedingungen zu halten. Bei einem Teil der Tiere wird die Krampfschwelle bestimmt.

Der zu erwartete Schaden für die Mäuse durch die milden hypoxischen Bedingungen, ist eine vorübergehend gering verminderte explorative Aktivität und Hyperventilation zu entwickeln. Bei der Krampfschwellenbestimmung entwickeln die Tiere durch die Infusion einer krampfauslösenden Substanz einen generalisierten Anfall. Die Tiere werden sofort nach dessen Auftreten schmerzlos getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 42 Mäuse für diese Versuche benötigt.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Bestimmung der Krampfschwelle ist in vitro nicht möglich und muss daher in einem Tiermodell untersucht werden. Die Auswirkungen von Hypoxie sind ebenfalls zu komplex um alleine in vitro getestet zu werden. Es werden aber parallel Untersuchungen an kultivierten Zellen durchgeführt, die der Etablierung und Validierung der in vitro Methode dienen, welche in weiterer Folge in vivo Experimente ersetzen oder reduzieren können.

Verminderung: Durch eine statistische Poweranalyse wurde die Mindestanzahl an Tieren ermittelt, die notwendig ist, um statistisch signifikante bzw. aussagekräftige

Ergebnisse zu erreichen. Daten für die Krampfschwelle von Kontrolltieren liegen vor, weshalb hier die Anzahl der behandelten Tiere verringert werden kann.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter tierschutzgerechten Standardbedingungen in Gruppen gehalten und von qualifiziertem und geschultem Personal gepflegt. Zusätzlich werden die Tiere in Käfigen mit Nistmaterial, Nagehölzer und Maushaus gehalten um ihre Umgebung zu bereichern und um Stress zu vermindern. Während der milden Hypoxie werden die Mäuse in ihrer gewohnten Umgebung gehalten, was zusätzlichen Stress vermindert. Sobald Mäuse bei der Krampfschwellenbestimmung einen generalisierten epileptischen Anfall entwickeln, werden sie umgehend durch einen Genickbruch getötet wodurch sie nicht wieder das Bewusstsein erlangen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Der sogenannte Hedgehog-Signalweg ist eine der wichtigsten Signalübertragungskaskaden während der Embryonalentwicklung. Fehlerhafte Regulation dieses Signalwegs führt zu schweren, oft tödlichen Missbildungen während der Entwicklung. Des Weiteren wurde gezeigt, dass der Hedgehog-Signalweg auch die Entstehung verschiedener den Menschen betreffenden Formen von Krebs beeinflusst. Aus diesem Grund ist es von hohem Interesse mögliche, bis jetzt nicht identifizierte Einflussfaktoren der Regulation des Signalwegs zu untersuchen. Das vorliegende Projekt zielt darauf ab herauszufinden ob eine Reihe von miteinander verwandten Rezeptor-Proteinen eine Rolle in der Modulation der Hedgehog-Signalkaskade einnehmen. Um dies zu ermöglichen beantragen wir die Herstellungen mehrerer mutanter Knockout-Zebrafischstämme.

zu erwartender Nutzen: Die Bereitstellung von Zebrafischen die durch induzierte Mutationen in ihrem Erbgut die Erforschung der Bedeutung verschiedener Einflussfaktoren auf den Hedgehog Signalweg zu ermöglichen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die erzeugten Knockout-Stämme werden in heterozygotem Zustand gehalten, in welchem sie keine phänotypischen Veränderungen im Vergleich zu wildtypischen Zebrafischen aufweisen sollten. Homozygote Individuen werden durch die Kreuzung einer heterozygoten Elterngeneration erzeugt und spätestens 3 Tage nach ihrer Befruchtung euthanasiert. Der größte Teil der Fische muss zum Zweck der Genotypisierung einer Schwanzflossenbiopsie unterzogen werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

1.380 Zebrafische.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Da es sich um die Etablierung eines Tiermodells zur systematischen Untersuchung von verschiedenen Einflussfaktoren auf den Hedgehog-Signalweg handelt, kann nicht auf die Arbeit mit lebenden Tieren verzichtet werden.

Verminderung: Die Anzahl der verwendeten Fische wird so gering wie möglich gehalten, die beantragte Menge an Fischen entspricht dem Mindestmaß um stabile Knockout-Linien erzeugen zu können.

Verfeinerung: Die Fische werden entsprechend internationaler Praxis zu je 50 Individuen in geeigneten Aquarien bei 28°C im Durchflusssystem gehalten. Die Fütterung mit geeigneter Nahrung erfolgt täglich, Auffälligkeiten betreffend Verhalten oder Gesundheit der Fische werden beobachtet und dokumentiert. Sollten klinische Erscheinungen auftreten werden die Fische fachgerecht euthanasiert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel der Studie: Ziel dieser Studie ist die Etablierung eines neuen Tau Mausmodells, in dem htau Mäuse die ausschließlich humanes Tau exprimieren, zusätzlich intracerebral mit Gehirnhomogenaten von unterschiedlichen humanen Krankheiten die alle zu den Tauopathien zählen injiziert werden.

zu erwartender Nutzen: Durch diese Injektion soll die Tau Pathologie stärker bzw. früher einsetzen, so dass die Tiere in einem früheren Alter für die Substanzaustestung verwendet werden können und das Seeding Verhalten der Tau Proteine untersucht werden kann.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die finale Narkose sowie die subkutane Injektion des Schmerzmittels stellen für die Tiere nur eine geringe Belastung dar. Für die Injektion ins Gehirn müssen die Tiere in Vollnarkose gelegt werden. Dies wird durch eine Isofluran-Inhalationsnarkose erreicht, die sofort aufgehoben werden kann, sobald das Tier nicht mehr durch die Atemmaske atmet. Dadurch ist diese Narkosemethode sehr schonend und wird von den Tieren ausgezeichnet vertragen. Durch die intracerebrale Injektion kann das Gehirn mechanisch gereizt oder verletzt werden. Dadurch können die Tiere Einschränkungen aufweisen oder im schlimmsten Fall paralysiert werden. Da das Protein nur lokal eingesetzt wird, kann davon ausgegangen werden, dass es zu keinen oder nur zu sehr schwachen Nebenwirkung kommt. Es wird erwartet, dass sich die Tauopathie der Tiere verstärkt, was die kognitiven Fähigkeiten der Tiere beeinflussen könnte.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 120 hTau Mäuse beiden Geschlechts beantragt. Die Tiere werden intern gezüchtet und im Alter von 11-12 Monaten verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Um Medikamente gegen neurodegenerative Erkrankungen zu entwickeln und zu testen, ist es erforderlich neue Tiermodelle zu entwickeln. Ersatzmethoden wie z. B. Zellkulturen können zwar Ansätze liefern, für weitere Schritte müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen, um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen.

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 20 Tiere (je 10 Tiere pro Geschlecht) verwendet werden. Obwohl davon ausgegangen werden muss, dass einige

Tiere während der Operation versterben, sollte diese Gruppengröße für die Etablierung ausreichend sein. Durch die hier geplante Austestung der unterschiedlichen Homogenate wird es möglich sein, die Effizienz der Proben zu ermitteln.

Verbesserung: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor der Operation durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen vertraut gemacht, um unerwünschte Stressreaktionen zu vermeiden. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelnung, wird vermieden.

Gesundheitszustand: Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte, verletzte, sowie frisch angelieferte Tiere werden gegebenenfalls in einem separaten Quarantänerraum untergebracht und beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel dieser Studie ist die vergleichende Untersuchung der Sauerstoffversorgung und des Stoffwechsels des Gehirns unter kardiopulmonaler Reanimation bei verschiedenen Applikationsarten von Adrenalin. Dieses Medikament erhöht die Chancen auf Wiederherstellung eines Spontankreislaufes. Bisher wird empfohlen repetitive Einzelgaben alle 3-5 Minuten zu verabreichen. Wir werden die Effekte dieser Einzelgaben mit einer kontinuierlichen Infusion von Adrenalin in äquipotenten Dosen in Bezug auf die Auswirkungen auf das Gehirn untersuchen. Hierbei betrachten wir im speziellen Parameter des Stoffwechsels, der Sauerstoffversorgung und des Zelltods im zentralen Nervensystem. Während des Untersuchungszeitraums wird das Versuchstier von mindestens zwei Personen (davon mindestens ein erfahrener Anästhesist) überwacht.

zu erwartender Nutzen: Entwicklung und Etablierung neuer Empfehlungen zur kardiopulmonalen Reanimation.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Geringer Stress beim Transport und der Vorbereitung in Sedierung; schmerzfreier Versuchsablauf in tiefer Narkose.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Studie werden 20 Hausschweine im Alter von ca. 12-16 Wochen und einem Gewicht von ca. 35-45 kg verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die klinische Durchführung der Studie am Menschen ist nicht möglich und ethisch nicht denkbar/vertretbar. Eine Untersuchung an einzelnen Organen oder Zellkulturen ist ebenfalls nicht sinnvoll und klinisch nicht relevant, da nur die Betrachtung des gesamten Organismus aussagekräftige Ergebnisse gewonnen werden können.

Verminderung: Wir werden höchstens 20 Versuchstiere benötigen, bzw. bei allfälligen Zwischenanalysen mit signifikanten Ergebnissen, die jeweiligen Versuchsarme frühestmöglich beenden und keine weiteren Tiere instrumentieren.

Verbesserung: Die Tiere werden durch erfahrene Anästhesisten narkotisiert und verspüren während der gesamten Studie keinerlei Schmerzen oder Leiden. Nach Versuchsende werden die Tiere in tiefer Narkose schmerzfrei eingeschläfert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel dieser Studie ist die Etablierung eines neuen Tau Mausmodells in dem htau Mäuse, die ausschließlich humanes Tau exprimieren, zusätzlich intrazerebral mit trunkiertem Tau Protein injiziert werden.

zu erwartender Nutzen: Durch diese Injektion soll die Tau Pathologie stärker bzw. früher einsetzen, so dass die Tiere in einem früheren Alter für die Substanzaustrüstung verwendet werden können und das Seeding Verhalten der Tau Proteine untersucht werden kann.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die finale Narkose sowie die subkutane Injektion des Schmerzmittels stellen für die Tiere nur eine geringe Belastung dar. Für die Injektion ins Gehirn müssen die Tiere in Vollnarkose gelegt werden. Dies wird durch eine Isofluran-Inhalationsnarkose erreicht, die sofort aufgehoben werden kann, sobald das Tier nicht mehr durch die Atemmaske atmet. Dadurch ist diese Narkosemethode sehr schonend und wird von den Tieren ausgezeichnet vertragen. Durch die intrazerebrale Injektion kann das Gehirn mechanisch gereizt oder verletzt werden. Dadurch können die Tiere Einschränkungen aufweisen oder im schlimmsten Fall paralytisch werden. Da das Protein nur lokal eingesetzt wird, kann davon ausgegangen werden, dass es zu keinen oder nur zu sehr schwachen Nebenwirkung kommt. Es wird erwartet, dass sich die Tauopathie der Tiere verstärkt, was die kognitiven Fähigkeiten der Tiere beeinflussen könnte.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 100 hTau Mäuse beiden Geschlechts beantragt. Die Tiere werden intern gezüchtet und im Alter von 11 Monaten verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Um Medikamente gegen neurodegenerative Erkrankungen zu entwickeln und zu testen, ist es erforderlich neue Tiermodelle zu entwickeln. Ersatzmethoden wie z. B. Zellkulturen können zwar Ansätze liefern, für weitere Schritte müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen, um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen.

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 20 Tiere (je 10 Tiere pro Geschlecht) verwendet werden. Obwohl davon ausgegangen werden muss, dass einige Tiere während der Operation versterben, sollte diese Gruppengröße für die Etablierung

ausreichend sein. Durch die hier geplante Austestung der unterschiedlichen Tau Proteintypen wird es möglich sein, die Effizienz der Partikel zu ermitteln.

Verbesserung: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor der Operation durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen vertraut gemacht, um unerwünschte Stressreaktionen zu vermeiden. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden.

Gesundheitszustand: Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte, verletzte, sowie frisch angelieferte Tiere werden gegebenenfalls in einem separaten Quarantänerraum untergebracht und beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Ausbildung an Hochschulen oder Ausbildung zwecks Erwerb, Erhaltung oder Verbesserung von beruflichen Fähigkeiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Ausbildung von Landwirten und Landwirtinnen hinsichtlich der fachlichen Eignung als Eigenbestandsbesamer/Eigenbestandsbesamerin beim Rind.

zu erwartender Nutzen: Erhaltung und Verbesserung der beruflichen Fähigkeiten von Landwirten/Landwirtinnen zur Durchführung der künstlichen Besamung. Der zu erwartende Nutzen liegt in der praxistauglichen Aneignung der Fertigkeiten durch den Tierhalter/Tierhalterin.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Dieser kann aus tierärztlicher Sicht als äußerst gering bewertet werden, zumal die Technik der künstlichen Besamung beim Rind in einem ersten Schritt theoretisch im Rahmen eines Vortrages demonstriert wird, daraufhin eine Demonstration und erste Schritte an Schlachtpräparaten erfolgen und daraufhin an einem für diesen Zweck angeschafften Phantom mit aus Silikon nachgebildeten Geschlechtsorganen die ersten praktischen Übungen am lebenden Tier unter schonender Vorgehensweise und dementsprechender Hygiene gewährleistet und durch die Anwesenheit von zwei zuständigen Tierärzten als nächster Schritt der praktischen Ausbildung durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Rinder, 1,5-10 Jahre, weiblich, geschlechtsreif, fortpflanzungsfähig und gesund, 20 Tiere je Übungsdurchgang mit 20 Teilnehmern

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Eine grundsätzliche Vermeidung der praktischen Übung und daraus folgend des Tierversuches ist nicht möglich, da trotz egehender Demonstration der Besamungstechnik anhand von Bildmaterial, Schlachtpräparaten, künstlicher Kuh (Phantom) eine erfolgsorientierte Ausbildung nur am lebenden Rindern möglich ist. In Folge vermindern diese praktischen Übungen am lebenden Tier vergebliche Besamungsversuche der Besamer/Besamerinnen am eigenen Betrieb, wenn sie die Technik bereits erlernt haben.

Verminderung: Generell werden immer nur die Hälfte der 20 Kursrinder für die Übung verwendet, die andere Hälfte wird erst bei der nächsten praktischen Übung verwendet. Falls ein weiterer Lehrgang bei denselben Tieren praktisch übt, wird die Regenerationsphase von mind. 3 Wochen eingehalten. In dieser Zeit werden diese

Tiere von den zuständigen Tierärzten einer Untersuchung der Geschlechtsorgane unterzogen. Falls Abweichungen vom Gesundheitszustand der Geschlechtsorgane vorhanden sind, wird das Tier vom nächsten Übungsdurchgang ausgeschlossen.

Verfeinerung: Am Kursbeginn werden sämtliche Tiere auf den allgemeinen Gesundheitszustand und der Zustand der Geschlechtsorgane untersucht. Falls eine aktuelle Beeinträchtigung des allgemeinen Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt des Kursbeginnes vorliegt, und die Geschlechtsorgane Abweichungen vom Normalzustand aufweisen. Weden die betreffenden Tiere für die Übung nicht verwendet. Am Beginn der Übungen erfolgt eine ausführliche Demonstration der Vorgansweise durch die Tierärzte, wobei mittels Ultraschall und Scheidenspekulum eine grundsätzliche Orientierung im Bereich der Geschlechtsorgane vermittelt wird. Während der Übungen wird laufend von den Tierärzten darauf geachtet, dass die rektale Manipulation der Übenden und die Handhabung der Besamungsgeräte der guten Praxis entsprechend vorsichtig und schonend erfolgen. Nach den Übungen werden die Zustände der Tiere durch die beaufsichtigen Tierärzte beurteilt und in einem Tagesprotokoll dokumentiert. Eine dementsprechende Beurteilung z. B. Ausschluss von der nächsten Übung, wird in einem Bericht schriftlich dokumentiert und dem Betreuungspersonal auch schriftlich übermittelt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

In diesem Projekt soll der Status jener Immunzellen untersucht werden, welche für die erworbene Resistenz gegen eine Melanom-therapie verantwortlich sind. Durch eine Gabe von zellulären Botenstoffen sollen unterschiedliche Immunzellen aktiviert werden um diese Resistenz zu umgehen. Andererseits können durch Gabe von Antikörpern verschiedene Zelltypen aus dem Immunsystem entfernt werden um deren Einfluss auf die Resistenz zu erfassen. Damit soll erkannt werden welche Zelltypen für diese Resistenz gegen eine Tumortherapie verantwortlich sind. Die, bei Tumorpatienten auftretende, Resistenz soll somit besser verstanden werden und neue Therapieansätze bzw. -verbesserungen sollen damit erforscht werden.

zu erwartender Nutzen: Resistenzen bei antikörperbasierten Immuntherapien sind bei Tumorpatienten ein grundlegendes Problem. Mit dem erzielten Wissen aus unseren Experimenten wollen wir diese Resistenzen erforschen um die entsprechenden therapeutischen Ansätze für die Patienten zu verbessern. Da diese Untersuchungen relativ schnell zu einem veränderten Therapieansatz führen könnten befinden wir, dass der erwartete Nutzen den Schaden, welcher den Tieren zugefügt wird, übersteigt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren werden in den geplanten Versuchen Tumorzellen injiziert und der sich daraus entwickelnde Tumor mit dem beschriebenen Therapieregime behandelt. Eine umfassende Betreuung der Tiere durch geschultes Fachpersonal und eine auf das Minimum beschränkte Behandlungszeit sowie eine entsprechende Schmerztherapie reduzieren das Leid der Tiere.

2. Art und Anzahl der Tiere

Maus, maximal 450 Tiere in 3 Jahren

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: In diesem Projekt soll der Einfluss einer Aktivierung von Immunzellen bzw. einer Depletion von Immunzellen auf die Tumortherapieresistenz untersucht werden. Die hier erforschten immunologischen Funktionen können nicht an isolierten Zellen oder Organen erforscht werden und können daher nicht mit in vitro Experimenten erfasst werden.

Verminderung: Durch folgendes Vorgehen wird die Anzahl der Tiere weitestmöglich reduziert: Die Planung der Versuche wurde aus in vitro Experimenten soweit optimiert

und reduziert, dass eine statistische Signifikanz sowie die Bearbeitung aller zu erforschenden Parameter mit möglichst wenigen Tieren durchgeführt werden kann.

Verfeinerung: Durch eine bestmögliche Versorgung und engmaschige Kontrolle der Tiere soll in den geplanten Experimenten ein bestmögliches Wohlergehen der Tiere gewährleistet werden. Da die Tiere in den Versuchen gewissen Belastungen ausgesetzt sind, wurden mit einem System zur Erfassung der Belastungen jene Maßnahmen definiert um übermäßiges Leid zu verhindern: diese Maßnahmen beinhalten eine verstärkte Beobachtung und Betreuung der Tiere, eine auf das Minimum beschränkte Behandlungszeit sowie eine entspr. Schmerztherapie.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Depression gehört weltweit zu den häufigsten und schwerwiegendsten psychischen Erkrankungen, die nicht nur für den Patienten und seine Angehörigen besonders belastend ist, sondern auch bedeutende sozio-ökonomische Auswirkungen mit sich bringen. Die derzeit zur Verfügung stehenden therapeutischen Strategien sind unzureichend in Hinblick auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen. In dem hier beschriebenen Projekt sollen die neurobiologischen Grundlagen des therapeutischen Schlafentzuges für die Behandlung der Depression auf molekularer Ebene untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Ergebnisse dieser können neue Einblicke in die Wirkmechanismen der antidepressiven Effekte von Schlafentzug vermitteln und durch das Aufzeigen der involvierten Moleküle eventuell zusätzliche therapeutische Ziele für pharmakologische Substanzen zur Bekämpfung der Depression aufzeigen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bis zu mittelgradige Belastung durch angewandtes Modell bzw. Untersuchungsmethoden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Maus, adult, männlich und weiblich jeweils 200, total 400.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Wissenschaftliche Untersuchungen zu den neurobiologischen Grundlagen von psychischen Erkrankungen und deren Therapien umfassen notwendiger Weise die Beurteilung des zugehörigen Verhaltensphänotyps, welche, per definitionem, nur am lebenden Tiere erfolgen kann. Entsprechend dem Anspruch des Tierversuchsgesetzes werden also nur solche Fragen im tiermedizinischen Experiment untersucht, welche sich nicht in in vitro-Zellkulturmodelle überprüfen lassen. Die Erforschung der molekularen Grundlagen psychischer Erkrankungen, wie hier beschrieben für Depression, soll aber in der Zukunft dazu beitragen, dass einzelne Aspekte dieser Krankheit auch ohne lebende Tiere, unter Verwendung von Ersatzmethoden, untersucht werden können.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wird auch gering gehalten, da wir Tiere aus einem einheitlichen genetischen Hintergrund verwenden, die unter standardisierten Bedingungen gehalten werden. Gleiches gilt für den Ablauf der Experimente, die ebenfalls unter standardisierten Bedingungen durchgeführt und ausgewertet werden.

Weiters ermöglicht eine a priori Fallzahlberechnung die Zahl der Tiere so gering wie möglich zu halten, um noch aussagekräftige Ergebnisse mit statistischer Relevanz liefern zu können.

Verfeinerung: Die beschriebenen Untersuchungstechniken stellen weithin etablierte Methoden dar, die in unserem Labor mit langer Erfahrung und ausgewiesener Fachkunde nach international anerkannten Protokollen durchgeführt werden.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. März 2024 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel der Studie: Das Ziel der vorliegenden Studie ist es basierend auf den Ergebnissen von bereits durchgeführten Tierexperimenten die Wundheilung nun im Tagesverlauf im Bereich definierter Wunden genau zu untersuchen. Dazu sollen am Markt erhältliche bzw. bereits in den bisherigen Tierversuchen erprobte Wundauflagen zum Einsatz kommen und miteinander verglichen werden.

zu erwartender Nutzen: Durch die Evaluierung der Wundheilung im Tagesverlauf ist es möglich noch genauer darzustellen wie sich unterschiedliche Wundauflagen auf die Wunde bzw. auf die Wundheilung selbst, auswirken. Die Ergebnisse können dazu genutzt werden Patientinnen effektiver zu behandeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Nach der Spalthautentnahme ist für die Tiere, mit einem Schmerzausmaß wie das des Menschen zu rechnen. Die Nachversorgung der Tiere entspricht der des Menschen. Die OP Wunden werden mit den unterschiedlichen Wundauflagen versorgt und mittels Standardverbänden vor weiteren mechanischen Störungen geschützt. Zusätzlich wird ein Umverband über alle Wundfelder angelegt. Die Versuchstiere werden regelmäßig von einem Veterinärmediziner begutachtet.

2. Art und Anzahl der Tiere

3 Hausschweine

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die geplanten Versuche müssen in vivo durchgeführt werden, da man untersuchen möchte wie sich das Gewebe in vivo verhält. Obwohl einige in vitro Hautmodelle, z. B. zur Haut Irritationstestung beschrieben sind, können diese nicht zur Durchführung von Wundheilungsstudien benutzt werden, da diesen Modellen ein Blutgefäßsystem, sowie Immunzellen als wichtige Bestandteile des Wundheilungsprozesses fehlen.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere wird im vorliegenden Projekt auf das absolut Nötigste reduziert, jedoch werden so viele Tiere herangezogen, wie für eine adäquate statistische Auswertung notwendig ist.

Verfeinerung: Die Tiere werden nach der Operation kontinuierlich analgetisch versorgt. Für das Wohl der Tiere wird gesorgt, indem sie neben der Standarttierhaltung ein

zusätzliches Angebot, wie Bälle und Gummiringe zur Verfügung gestellt bekommen. Des Weiteren wird versucht den Stress der Tiere so weit wie möglich zu reduzieren, indem sie durch entsprechendes Handling vom Tierpflegepersonal an den Menschen gewöhnt werden. So ist sichergestellt, dass die Schweine an Berührungen und sonstiges Handling gewöhnt sind und der diesbezüglich empfundene Stress während der Experimente reduziert ist. Das Tierärzteam kontrolliert die Tiere vor und während des gesamten Versuchszeitraums regelmäßig auf ihren Gesundheitszustand und etwaige Schmerzen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Eine Gefäßverkalkung tritt besonders häufig bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz auf und geht einher mit einer deutlich erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Sie führt im fortgeschrittenen Stadium zu einer Verhärtung und reduzierten Windkesselfunktion der Gefäßwand, einer beschleunigten arteriellen Pulswelle und einer chronischen Belastung des linken Herzens. Die Mediaverkalkung ist ein aktiver Prozess, wo sich der Phänotyp der glatten Muskelzellen unter dem Einfluss von zahlreichen Mediatoren im Micro-Milieu der Gefäßwand ändert. Diese komplexe Interaktion wird im Tiermodell untersucht, um potentielle protektive Mechanismen wie die Induktion von Autophagie näher zu charakterisieren. Für die Durchführung unserer Experimentreihen benötigen wir 240 DBA/2N Mäuse. Diese Anzahl der Versuchstiere ergibt sich aus einer Fallzahlschätzung basierend auf den Vorstudien unserer Arbeitsgruppe.

zu erwartender Nutzen: Die Experimentreihe zur Gefäßverkalkung in Mäusen soll helfen, die Pathogenese der arteriellen Mediaverkalkung und die protektive Rolle der Autophagie besser zu verstehen und pharmakologische Interventionen zu testen, um letztlich die Entstehung und das Fortschreiten dieser Erkrankung aufzuhalten und damit deren kardiovaskulären Endpunkte zu reduzieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Versuchstiere erhalten eine phosphatreiche Diät. Mittels einer Injektion werden Medikamente verabreicht, welche die Autophagie in den glatten Muskelzellen fördern und damit die Gefäßverkalkung hemmen sollen. Während der gesamten Tierversuchsreihen werden die Versuchstiere engmaschig durch den Versuchsleiter und dessen Mitarbeiter überwacht. Sollte sich der Allgemeinzustand der Tiere rasch verschlechtern, wird die Versuchsreihe vorzeitig beendet.

2. Art und Anzahl der Tiere

240 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Systemerkrankungen wie die arterielle Mediaverkalkung lassen sich nur beschränkt in vitro untersuchen, da das komplexe Zusammenspiel von Ernährung und Gefäßbiologie im Reagenzglas nicht nachgestellt werden kann. Die in vivo

Untersuchung ist damit der einzig möglich Zugang um diese Interaktion zu untersuchen.

Verminderung: Aufgrund unserer Vordaten werden so wenig wie möglich Versuchstiere veranschlagt, um eine statistisch signifikante Aussage treffen zu können.

Verfeinerung: Die Tiere werden von geprüften Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Für das Wohlbefinden werden ihnen Enrichment in Form von Nestmaterial und Tunnel zur Verfügung gestellt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Es ist bekannt, dass verschiedene Medikamente die in der Intensivmedizin zur Behandlung kritisch kranker Patienten Verwendung finden, die intestinale Motilität beeinflussen und im schlimmsten Fall diese auch hemmen können. Anhand eines etablierten Versuchsmodells kann der peristaltische Reflex in vitro dargestellt und die Veränderungen, die sich durch die Zugabe von Substanzen ergeben, aufgezeichnet werden. Es wird vermutet, dass auch Antibiotika einerseits einen direkten Einfluss auf die Peristaltik haben und andererseits die Wirkung anderer Medikamente auf den Gastrointestinaltrakt verändern.

zu erwartender Nutzen: Das Projekt soll zu einem besseren Verständnis der Zusammenhänge beitragen, die durch Pharmaka an der Motilität des Dün- und Dickdarms ausgelöst werden und durch Veränderungen des Mikrobioms durch den Einsatz von Antibiotika modifiziert werden. Mit einem standardisierten in vitro-Versuchsaufbau ist es möglich die Wirkung von klinisch relevanten Substanzen auf die intestinale Motilität anhand von Dosis-Wirkungs-Beziehungen zu analysieren und Substanzinteraktionen zu beschreiben.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Antibiotika werden in wässrige Lösung gebracht und den Tieren peroral verabreicht. Nach dieser Phase der Vorbehandlung werden die Tiere nach den Empfehlungen des aktuellen Tierschutzgesetzes getötet und Dün- sowie Dickdarm für in vitro-Versuche sowie für Mikrobiomuntersuchungen entnommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

134 Meerschweinchen (*cavia porcellus*)

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Es stehen zum aktuellen Zeitpunkt keine tierversuchsfreien Ersatzmethoden zur Verfügung, um die intestinale Motilität isoliert darzustellen.

Verminderung: Durch den etablierten Versuchsaufbau und die entsprechende Schulung und Ausbildung der beteiligten Personen kann die Tieranzahl auf ein für die statistische Auswertung benötigtes Minimum reduziert werden. Zur Feststellung der idealen Applikationsmethode der Antibiotikalösung ist zunächst eine dichotome Versuchsführung geplant.

Verfeinerung: Die Tiere werden nach den gültigen Richtlinien artgerecht gehalten, von ausgebildeten Tierpflegern versorgt und regelmäßig tierärztlich überprüft. Um sich an etwaige Manipulationen zu gewöhnen werden die Tiere einem regelmäßigen Handling unterzogen um den Stress zu reduzieren. Außerdem wird auf die Überprüfung des Gesundheitszustandes und des Gewichts der Meerschweinchen großer Wert gelegt. Es kommen Antibiotika zum Einsatz, die einerseits im klinischen Bereich verbreitet sind und keine gravierenden Schäden erwarten lassen, andererseits wird durch gezielte Literaturrecherche überprüft, ob die Antibiotika schon in der Vergangenheit an Meerschweinchen ohne grobe Nebenwirkungen zur Anwendung gekommen sind.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel der Versuchsreihe ist es, chirurgische Alternativen für die Behandlung der terminalen, biventrikulären Herzinsuffizienz zu entwickeln.

zu erwartender Nutzen: Das Schafmodell ist ein etabliertes Modell für pulmologische und kardiologische Fragestellungen. Die Ergebnisse konnten in der Vergangenheit gut auf den Menschen übertragen werden. Entsprechend der steigenden Inzidenz der terminalen Herzinsuffizienz in der industrialisierten Welt ist der zu erwartende Nutzen in der klinischen Anwendung sehr groß.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen der akuten und der chronischen Versuchsreihe werden die Versuchstiere zur Vermeidung von Stress circa drei Wochen in den Stallungen und auf den Wiesen der Tierversuchseinheit gehalten. Dabei werden sie tiermedizinisch überwacht. Am Tag des Versuchs werden die Tiere tief anästhesiert und nach einem Schmerzmittelprotokoll analgesiert. Postoperativ werden die Tiere in den Stallungen gehalten und fachkundlich betreut. Die postoperativen Schmerzen sind vermutlich vergleichbar den Schmerzen, die Menschen nach einem solchen Eingriff empfinden. Zur Linderung erhalten die Schafe adäquate Analgesie.

2. Art und Anzahl der Tiere

Der Versuch ist mit fünfzehn ausgewachsenen Schafen geplant

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Im Rahmen der geplanten Versuche ist ein Tiermodell unvermeidbar. Die im Tierexperiment gewonnenen Ergebnisse sind durch Laborprüfungen nicht zu ersetzen. Die vielfältigen physiologischen und hämodynamischen Wechselwirkungen sind so komplex, dass sie nur im lebenden Organismus nachvollzogen werden können.

Verminderung: Aufbauend auf Daten aus der Literatur wird versucht, die Anzahl der Tiere in den Versuchsgruppen auf ein Minimum, welches noch eine statistische Signifikanz erlaubt, zu halten. Im Folgenden kann aufgrund der gesammelten Daten ein Teil der Tierversuche durch mathematische Berechnungen und Computersimulationen ersetzt werden. Sollten alle notwendigen Daten bereits mit weniger als 15 Tieren gesammelt werden, werden die verbleibenden Tiere nicht euthanasiert, sondern für Folgeversuche behalten.

Verfeinerung: Nach der Anlieferung bekommen die Versuchstiere zwei bis drei Wochen Zeit, um sich an die neue Umgebung zu gewöhnen und sich von etwaigen

transportbedingten Stresszuständen zu erholen. Während dieser Eingewöhnungszeit werden die Schafe standartmäßig durch geschultes Tierpflegepersonal fachkundig betreut und haben freien Zugang zu Terrasse und Weide. Zusätzlich werden die Tiere in regelmäßigen Abständen tierärztlich untersucht.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Jänner 2021 vorgesehen

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das Ziel dieses Projektes ist die Untersuchung von Glycin und Melatonin (alleine und in Kombination) als Wirkstoffe in der Uteruspräservation. Die Zugabe der beiden Substanzen soll eine Verbesserung der Qualität des Spender Uterus bewirken und so die Erfolgsrate der Uterus Transplantation erhöhen. Bislang liegen für die untersuchten Substanzen Daten zur positiven Wirkung auf eine Vielzahl von Organen, was auch für die Lagerung des Uterus ein sehr vielversprechendes Zeichen ist. Die Vorteile dieser beiden Substanzen sollen im Rahmen dieser Studie genauer charakterisiert werden.

zu erwartender Nutzen: Aufgrund der bekannten Anfälligkeit des Uterus gegenüber Schädigungen, die durch die Entnahme und Lagerung des Organs auftreten können, ist es von sehr großem Interesse für sowohl Patientinnen als auch ÄrztInnen dieser Schädigung entgegen zu wirken bzw. die Schäden zu minimieren. Die im Rahmen dieser Studie gewonnen Daten sollen in späteren Studien unter Verwendung menschlicher Transplantate verifiziert werden und dienen somit auf lange Sicht allen Frauen, die auf diese Art von Eingriff angewiesen sind.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere erhalten über einen begrenzten Zeitraum eine Spezialnahrung und über den gesamten Zeitraum menschliche Zuwendung. Am Ende des Versuches (zur Organentnahme) werden die Tiere in Narkose gelegt und tragen, da sie aus dieser nicht mehr aufwachen, keinen nachhaltigen Schaden davon.

2. Art und Anzahl der Tiere

110 Ratten

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Der Tierversuch ist notwendig, da die komplexen Vorgänge innerhalb eines Organs während einer Transplantation auf keine andere Weise untersucht werden können. Die biometrische Planung basiert auf den bereits aus Publikationen bekannten Daten, so dass nur für die Fragestellung absolut notwendige Versuche geplant sind. Die Daten des Versuches sollen international publiziert werden, so dass eine Wiederholung des Versuches vermieden werden kann.

Verminderung: Die Kombination der Fragestellung für Glycin und Melatonin mit biometrischer Planung dieses Versuches dient der Verminderung der zu verwendenden

Tierzahl. Es werden so wenig wie möglich Tiere verwendet, aber ausreichend, um die Fragestellung der Versuche verlässlich zu beantworten.

Verfeinerung: Die Tiere sind von Geburt an den Umgang mit dem Menschen gewöhnt, wodurch der Stressfaktor als sehr gering angesehen werden kann. Die Tiere erfahren während des gesamten Versuchsablaufes menschliche Zuwendung. Für das Wohlergehen der Tiere sorgen unsere Veterinärmediziner und bestens geschulten Tierpfleger.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Unzureichende Umweltbedingungen können epigenetische Modifikationen verursachen, d. h. die Expression einzelner Gene verändern und die neuronale Plastizität (z. B. die Lernfähigkeit) beeinflussen. Die Ziele dieses Projekts bestehen darin, die Auswirkungen einer reizarmen Umgebung auf epigenetische Veränderungen im neuralen (hippocampalen) Gewebe von Schweinen sowie ihre Reversibilität zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Das Projekt wird einen Einblick in die Auswirkungen der Umwelt auf die kognitiven Funktionen geben, was dazu beitragen kann, maladaptive Verhaltensweisen, die derzeit ein vorherrschendes Tierschutzproblem in der Schweinehaltung darstellen, zu verstehen und zu reduzieren. Da zu erwarten ist, dass die Erkenntnisse über die Auswirkungen der psychischen und sozialen Umwelt auf die Neuroplastizität und die kognitiven Fähigkeiten artübergreifend relevant sind, werden sie auch für die humane Neurowissenschaft nutzbringend sein. Schließlich ist ein Beitrag zu den „3R“ zu erwarten, da im Rahmen dieses Projekts versucht wird, Blut und Speichel unter dem Aspekt ihrer Eignung zum Nachweis epigenetischer Modifikationen zu validieren, wodurch die Notwendigkeit zur Untersuchung von Hirngewebe künftig entfallen könnte.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere nehmen an Verhaltenstest teil und es werden But- sowie Speichelproben gesammelt. An einer Gruppe von Tieren wird nach Sedierung und Anästhesie eine MRT (Neuroimaging) durchgeführt; danach werden die noch anästhesierten Tiere euthanasiert, um Hirngewebe zu untersuchen.

2. Art und Anzahl der Tiere

112 Schweine (*Sus scrofa*)

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Das Projekt umfasst Verhaltensbeobachtungen und untersucht die komplexen Wechselwirkungen zwischen Umwelt und (Lern-)Verhalten. Es kann daher nur an lebenden Tieren durchgeführt werden.

Verminderung: Durch eine Vorselektion werden die Unterschiede in der Population verringert und dadurch die statistische Aussagekraft der erhobenen Daten erhöht. Die statistische Begründung der Stichprobengröße basiert auf früheren Studien zur Genexpression bei Schweinen.

Verfeinerung: Je nach Versuchsgruppe werden die Tiere unter den in der Nutztierhaltung üblichen Standardbedingungen oder unter besseren Bedingungen gehalten (größeres Platzangebot, Umweltsanreicherung). Stress wird minimiert, indem die Tiere an die Testsituationen gewöhnt werden. Verhaltenstests werden nur mit Tieren durchgeführt, die zur Teilnahme motiviert sind. Die Blutabnahme der MRT-Gruppe erfolgt erst nach der Euthanasie. Wenn möglich wird Speichel anstelle von Blut gesammelt, um die Anzahl invasiver Eingriffe zu reduzieren. Wenn es gelingt, die Eignung von Blut und Speichel zum Nachweis epigenetischer Modifikationen zu validieren, können weitere Untersuchungen erheblich verfeinert werden, da die Notwendigkeit der Untersuchung von Hirngewebe entfällt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das Ziel dieses Projektes ist es den Lipidstoffwechsel im Gehirn zu untersuchen und somit Grundlagen von metabolischen und neurodegenerativen Erkrankungen besser zu verstehen und auch therapieren zu können.

zu erwartender Nutzen: Der Nutzen der beantragten Studie ist es aus den gewonnenen Daten wichtige Rückschlüsse über den Einfluss des zentralnervösen Lipidstoffwechsels auf Hirnfunktion und periphere Stoffwechselregulation ziehen zu können. Erkenntnisse dieser Experimente könnten wichtige neue Einblicke in die Entstehung neurodegenerativer oder metabolischer Erkrankungen liefern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der hier beantragte Tierversuch wird unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt. Alle nicht-invasiven und invasiven Eingriffe erfolgen unter größtmöglicher Stressvermeidung. Um Leiden und Schmerzen zu minimieren werden geeignete Anästhesie- und Schmerztherapieverfahren angewandt. Der zu erwartende Schaden wird als maximal „mittel“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

3660 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Im Sinne der 3R Strategie wurde bei der Planung dieses Versuches großer Wert daraufgelegt, präzise Fragestellungen auszuarbeiten, die wissenschaftliche Literatur sorgfältig nach bereits durchgeführten Experimenten zu durchsuchen, und das am wenigsten belastende Setup für die Versuchstiere auszuwählen.

Vermeidung: Das Versuchsziel kann nicht mit anderen Methoden als mit einem Tierversuch erreicht werden Die zu untersuchenden Parameter können nur in vivo getestet werden, da eine Zellkultur die Komplexität der Umgebungsparameter im Gehirn nicht ausreichend beschreibt und nur in vivo zerebraler Lipidstoffwechsel untersucht werden kann.

Verminderung: Die Versuche erfolgen mit kleinstmöglichen Gruppengrößen. Dabei wurde sorgfältig abgewogen, zwischen einer möglichst kleinen gesamten Versuchstieranzahl und der statistischen Signifikanz, die eine eindeutige Aussage zulässt.

Verbesserung: Neben standardmäßiger fachkundiger Betreuung durch geschultes Tierpflegepersonal wird eine Bereicherung (Enrichment) in Form von Nagehölzern, Nestbaumaterial, etc. zur Verfügung gestellt. Des Weiteren werden die Tiere durch vermehrten Kontakt an die TierpflegerInnen gewöhnt, um den Stress der Tiere weiter zu reduzieren. Die Tiere werden während des gesamten Versuchszeitraums engmaschig überwacht und routinemäßig auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Projektziel ist die Evaluierung eines neuartigen Blutglukose Sensorsystems. Durch realitätsnahe Testbedingungen soll die Messgenauigkeit und Funktion des Sensorsystems erfasst und Einflussfaktoren für die Messung bestimmt werden.

zu erwartender Nutzen: Durch das System zum automatischen Blutglukose-Monitoring kann die aktuelle Behandlung von Patienten verbessert und Reaktionszeiten des Pflegepersonals reduziert werden. Zusätzlich können damit langfristig Daten und Verlaufprofile gesammelt werden, die neue Therapien und Behandlungsmöglichkeiten für diese Patientengruppe ermöglichen können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die gesamten Untersuchungen werden am vollnarkotisierten Tier durchgeführt, um jede Form von Angst oder Schmerz für das Tier zu vermeiden. Die Tiere erwachen nicht mehr aus der Vollnarkose.

2. Art und Anzahl der Tiere

20 Hausschweine

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Am Menschen kann diese Fragestellung nicht untersucht werden, da einerseits ein sehr hoher Entwicklungsstand der Methode notwendig ist, und alle Biokompatibilitätsfragen bereits geklärt sein müssen, um die Patientensicherheit zu gewährleisten. In vitro Laboruntersuchungen sind nicht zielführend, da mit Blutproben mit Gerinnungshemmern nicht realitätsnahe Bedingungen erreicht werden können. Deshalb wird diese Untersuchung am Tier durchgeführt.

Verminderung: Zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere, werden pro Versuchstier 6 Sensorsysteme gleichzeitig verwendet. Dadurch kann der bestmögliche Nutzen aus den Tierversuchen erzielt und gleichzeitig die Anzahl der Versuchstiere gering gehalten werden. Sollten sich Signifikanzen bereits mit weniger als den geplanten Tierzahlen ergeben, wird die Anzahl der für das Versuchsprotokoll eingesetzten Tiere entsprechend reduziert.

Verfeinerung: Während der Eingewöhnungszeit der Tiere von 1-2 Wochen wird neben standardmäßiger fachkundiger Betreuung durch geschultes Tierpflegepersonal eine Bereicherung („enrichment“) in Form von Bällen, Gummiringen, Stroh, Nestbaumaterial, etc. zur Verfügung gestellt. Weiters werden die Tiere durch

vermehrten Kontakt an die TierpflegerInnen gewöhnt, um den Stress der Tiere weiter zu reduzieren. Die Tiere werden während des gesamten Versuchszeitraums engmaschig überwacht und routinemäßig von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel der Versuchsreihe ist es, das Design für portables passives Lungen- und Rechtsherzunterstützungssystem für Patienten zu entwickeln, die an einer Lungenerkrankung mit erhöhtem Kohlenstoffdioxidwerten und konsekutiver Rechtsherzbelastung leiden.

zu erwartender Nutzen: Das Schafmodell ist ein etabliertes Modell für pulmologische und kardiale Fragestellungen. Die Ergebnisse konnten in der Vergangenheit gut auf den Menschen übertragen werden. Entsprechend der steigenden Inzidenz von Lungenerkrankungen in der industrialisierten Welt ist der zu erwartende Nutzen in der klinischen Anwendung sehr groß.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen der akuten Versuchsreihe werden die Versuchstiere zur Vermeidung von Stress circa drei Wochen in den Stallungen und auf den Wiesen der Tierversuchseinheit gehalten. Dabei werden sie tiermedizinisch überwacht. Am Tag des Versuchs werden die Tiere tief anästhesiert und nach einem Schmerzmittelprotokoll analgesiert. Die Versuche werden in der Narkose terminiert, so dass für die Versuchstiere wenig Stress und keine Schmerzen zu erwarten sind.

2. Art und Anzahl der Tiere

Der Versuch ist mit acht ausgewachsenen Schafen geplant.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Im Rahmen der geplanten Versuche ist ein Tiermodell unvermeidbar. Die im Tierexperiment gewonnenen Ergebnisse sind durch Laborprüfungen nicht zu ersetzen. Die vielfältigen physiologischen und hämodynamischen Wechselwirkungen sind so komplex, dass sie nur im lebenden Organismus nachvollzogen werden können.

Verminderung: Aufbauend auf Daten aus der Literatur wird versucht, die Anzahl der Tiere in den Versuchsgruppen auf ein Minimum, welches noch eine statistische Signifikanz erlaubt, zu halten. Im Folgenden kann aufgrund der gesammelten Daten ein Teil der Tierversuche durch mathematische Berechnungen und Computersimulationen ersetzt werden. Sollten alle notwendigen Daten bereits mit weniger als acht Tieren gesammelt werden, werden die verbleibenden Tiere nicht euthanasiert, sondern für Folgeversuche behalten.

Verfeinerung: Nach der Anlieferung bekommen die Versuchstiere zwei bis drei Wochen Zeit, um sich an die neue Umgebung zu gewöhnen und sich von etwaigen

transportbedingten Stresszuständen zu erholen. Während dieser Eingewöhnungszeit werden die Schafe standardmäßig durch geschultes Tierpflegepersonal fachkundig betreut und haben freien Zugang zu Terrasse und Weide. Zusätzlich werden die Tiere in regelmäßigen Abständen tierärztlich untersucht.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Hygienische Sanierung durch Embryotransfer: Der Embryotransfer ist die zuverlässigste Methode für den Aufbau einer hygienisch einwandfreien Zuchtpopulation, die wiederum eine Voraussetzung für verlässliche und aussagekräftige tierexperimentelle Studien darstellt.

Einfrieren von Embryonen: Mittels Kryokonservierung von Embryonen können die zur Zeit nicht in Verwendung stehende Mäusestämme und -linien gelagert werden und dadurch die sonst laufend notwendigen Tötungen bei einer Zucht vermieden werden. Bei Bedarf werden sie mit den Methoden des Embryotransfers wieder rederiviert.

zu erwartender Nutzen: verbesserte Forschungsergebnisse durch hygienisch einwandfreie Tiermodelle; keine Belastung der Tiere durch Krankheitserreger; wesentlich verringerte Tierzahlen durch Zuchtunterbrechung.

zu erwartender Schaden für die Tiere: geringe Belastung der Embryonenspender durch Hormonbehandlung mittlere Belastung der Ammen und vasktomierten Männchen durch wenige Minuten dauernde operative Eingriffe

2. Art und Anzahl der Tiere

15.250 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Da es sich bei dem vorliegenden Projekt um die hygienische Sanierung bzw. Kryokonservierung von gentechnisch veränderten oder mutierten Mauslinien handelt, ist kein Ersatz möglich.

Verminderung: Embryofreezing ist für sich bereits eine Methode zur Reduktion der Tierzahlen im Zuchtbetrieb. In der Durchführung wird die Zahl der eingesetzten Tiere soweit wie möglich zu reduziert, indem beim Embryotransfer von den Erfahrungswerten für die Zahl der benötigten Donoren ausgegangen wird und im Falle der Kryokonservierung die Anpaarungen an mehreren Terminen angesetzt werden, bis die erforderliche Zahl an Embryonen gewonnen wurde.

Verfeinerung: Bei den angewandten Methoden handelt es sich um bewährte Standardmethoden, die mit großer Routine durchgeführt werden. Sämtliche Eingriffe an den Tieren werden in Anästhesie sowie mit postoperativer Analgesie durchgeführt. Die Haltung erfolgt unter standardisierten Bedingungen, die Betreuung durch geschultes Personal.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Projektziel: Das Ziel dieses Projektes ist es, die Zucht von am Standort häufig genutzten transgenen Mäusen zentralisiert zu planen und durchzuführen, um zum einen diese wertvollen Linien zu erhalten, aber auch um die ungerechtfertigte, parallel durchgeführte doppelte Zucht dieser Tiere zu vermeiden. Weiters sollen neue, tierfreundliche Identifikationssysteme für Labormäuse am Standort etabliert und hinsichtlich ihrer Eignung evaluiert werden.

zu erwartender Nutzen: Durch die konzertierte und zentral geplante Zucht transgener Linien soll vor allem eine Verbesserung des Tierwohls, durch bessere Kontrolle des Inzuchtgrades durch entsprechend geschultes Fachpersonal und der daraus folgenden Verminderung von Inzuchtschäden, sowie eine Verminderung der zur weiteren Generierung neuer transgener Linien verwendeten Anzahl an Tieren, erreicht werden. Zudem soll das Tierwohl am Standort langfristig durch verbesserte Identifikationsmethoden erhöht werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der hier beantragte Tierversuch wird unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt. Alle nichtinvasiven und invasiven Eingriffe erfolgen unter größtmöglicher Stressvermeidung. Der zu erwartende Schaden wird als maximal „gering“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es sollen in 5 Jahren maximal 6400 Mäuse gezüchtet und verwendet werden.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Das Projekt versteht sich als Maßnahme, um die Erfüllung der 3R-Strategie projektübergreifend am Standort voranzutreiben. Durch das vorgeschlagene Projekt kann die Gesamtanzahl an gezüchteten Tieren am Standort reduziert werden und eine doppelte/parallele Zucht von Tieren wird verhindert. Zudem werden Maßnahmen getestet, die das Tierwohl verbessern sollen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel des beantragten Tierversuches ist es, die Pathogenität eines in vitro abgeschwächten Virus in Hinblick auf die Ausbildung von klinisch-pathologischen Läsionen im Tiermodell zu untersuchen und mit der Pathogenität des virulenten Feldstamm zu vergleichen.

zu erwartender Nutzen: Evaluierung der Pathogenität eines auf Zellkultur abgeschwächten Virus.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Zur Antikörperbestimmung werden regelmäßig Blutabnahmen durchgeführt. Durch die Entnahme von Kloakentupferproben soll die Virusausscheidung zu definierten Zeitpunkten überprüft werden. Mit dem angewandten Versuchsdesign sind bei den Tieren kaum klinische Symptome zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere:

65 Hühner

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Da zur Untersuchung der dargestellten Fragestellungen der Gesamtorganismus beobachtet werden muss, ist es nicht möglich, den Versuch durch alternative Methoden zu ersetzen.

Verminderung: Durch die Berücksichtigung von Erfahrungswerten aus vorangegangenen Versuchen sowie durch eine entsprechende statistische Planung und Auswertung wird sichergestellt, dass nur jene Anzahl an Tieren verwendet wird, die unbedingt erforderlich ist, um statistische signifikante Daten über Unterschiede der Pathogenität des virulenten Feldstammes und des abgeschwächten Virus zu generieren.

Verfeinerung: Es werden Maßnahmen angewandt, die dazu führen, die Belastung der Tiere auf das unumgängliche Ausmaß zu beschränken. Die Tiere werden ihrer Art entsprechend in Gruppen gehalten, angemessen ernährt und untergebracht. Sie werden regelmäßig beobachtet und der klinische Gesundheitszustand wird täglich bestimmt. Unnötiges Leiden der Tiere wird durch das Definieren und die Implementierung von Abbruchkriterien vermieden.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die Entwicklung eines Impfstoffes setzt die genaue Kenntnis jener Komponente des Immunsystems voraus, die den Schutz vermittelt. Während in der Impfstoffforschung bislang zunächst Mäuse und danach die Zielspezies verwendet wurden, sollen im Rahmen dieses Projekts neue Messinstrumente entwickelt und erprobt werden, die mit Immunzellen aus Blut- und Tupferproben verschiedener Nutztierarten das Auslangen finden. Es werden zunächst die monoklonalen Antikörper charakterisiert, um in nachfolgenden Tests die spezifische Stimulierung der Immunzellen messen zu können.

zu erwartender Nutzen: Das Projekt soll dazu beitragen, dass die Impfstoffforschung künftig verstärkt in vitro durchgeführt werden kann. Dies ist nicht nur kostengünstiger und schneller, sondern trägt auch dazu bei, die Zahl der Versuchstiere deutlich zu reduzieren.

zu erwartender Schaden: Eine kurzfristige Belastung ergibt sich für die Tiere durch mehrmalige Blutentnahmen sowie durch die Entnahmen von Tupferproben aus der Nase und dem Augenwinkel.

2. Art und Anzahl der Tiere

18 Rinder

18 Schafe

18 Schweine

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Da die erforderlichen Proben nur von lebenden Tieren gewonnen werden können, kann auf die Verwendung lebender Tiere nicht gänzlich verzichtet werden.

Verminderung: Da für Impfstoffentwicklung Blut bzw. Tupferproben benötigt werden, ist eine statistische Tierzahlplanung nicht möglich. Es wird darauf geachtet, so wenige Tiere wie möglich für die Blutabnahmen heranzuziehen.

Verfeinerung: Die Tiere werden in einem landwirtschaftlichen Betrieb gehalten und zur Blut- bzw. Tupferprobenentnahme kurzfristig aus dem Herdenverband geholt und fixiert. Die Probenentnahmen werden von geschultem Personal durchgeführt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Eine bakteriell bedingte Plazentitis ist bei Stuten Hauptursache für Aborte, für die Geburt prämaturer Fohlen sowie für Fohlenverluste im neonatalen Zeitraum. Bei Stuten mit bakteriell bedingter Plazentitis unterscheiden sich die Konzentrationen der trächtigkeitsrelevanten Hormone aufgrund von Funktionsstörungen der Plazenta deutlich von denen mit ungestörter Trächtigkeit. Es ist davon auszugehen, dass diese Veränderungen über die Stimulation der Freisetzung bestimmter Hormone auch die Ovaraktivität bei Stuten beeinflussen. Ziel dieses Projekts ist daher die Untersuchung, ob es bei Stuten mit bakteriell bedingter Plazentitis infolge der veränderten endokrinen Verhältnisse zu einer vorzeitigen Stimulation der Ovaraktivität kommt, die für eine frühzeitigere Diagnose dieser Erkrankung genutzt werden könnte.

zu erwartender Nutzen: Es sollen die Voraussetzungen für eine Früherkennung und damit für eine frühzeitige Therapie der bakteriell bedingten Plazentitis bei der Stute geschaffen werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Stuten werden einer täglichen transrektalen Ultraschalluntersuchung ab dem Nachweis eines Follikelwachstums bis zur Geburt und im Puerperium bis zur ersten Ovulation unterzogen. Parallel erfolgen Blutabnahmen und Entnahmen von Präkolostrumproben.

2. Art und Anzahl der Tiere:

30 Pferde

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Untersuchung der Entwicklung von Frucht und Eihäuten in der Trächtigkeit ist nur an lebenden Tieren möglich.

Verminderung: Als Kontrollgruppe werden nur Pferde einer Rasse verwendet, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch rassespezifische Unterschiede zu vermeiden. Die Anzahl der Tiere wurde so gewählt, dass statistisch aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden können.

Verfeinerung: Die Stuten werden während der Versuchsdauer in Einzelboxen (zur Geburtsüberwachung und Geburt) mit täglichem mehrstündigem Auslauf auf einem Paddock gehalten und kehren nach dem Abfohlen in ihre vertraute Umgebung zurück.

Die versuchsbedingten Maßnahmen werden von Fachpersonen durchgeführt und entsprechen der tierärztlichen Praxis.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Zweck des Projekts, in dessen Rahmen diese Versuche beantragt werden, ist es, neue Therapien für Anfallserkrankungen zu entwickeln. Anfallserkrankungen sind eine der häufigsten Erkrankungen des Nervensystems und in vielen Fällen mit den derzeit verfügbaren Therapien nicht ausreichend behandelbar. In einer früheren Studie konnte ein genterapeutischer Ansatz zur Behandlung von Anfallserkrankungen entwickelt werden. Mit Hilfe von Genterapie kann die Behandlung gezielt im Anfallsherd angreifen und somit können Nebenwirkungen vermieden werden. Im Rahmen dieses Projekts sind 2 Versuchsreihen geplant. In der 1. Versuchsreihe sollen die bereits in Entwicklung befindliche Genterapie optimiert werden. Im Rahmen der 2. Versuchsreihe soll ein neuer Genterapieansatz untersucht werden. Dazu ist es notwendig Elektroden und Führungskanülen ins Gehirn von Mäusen einzusetzen und Krampfanfälle durch chemische Stimulation auszulösen. Diese Anfälle werden aufgezeichnet und ausgewertet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden maximal 66 Mäuse innerhalb von 30 Monaten untersucht.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Wirkung von Genterapie bei Anfallserkrankungen ist sehr komplex und muss daher im Tiermodell untersucht werden. Auch die Testung auf dysphorische Nebenwirkungen ist nur im Tiermodell möglich.

Verminderung: Durch die Einbeziehung bereits erhobener Vergleichsdaten und genaue statistische Zwischenbewertungen werden nur so viele Tiere wie absolut notwendig verwendet.

Verfeinerung: Durch die Narkose und Schmerzbehandlung wird die Stress- und Schmerzbelastung der Tiere so gering wie möglich gehalten. Die Mäuse werden unter tierschutzgerechten Standardbedingungen in Gruppen gehalten und von qualifiziertem und geschultem Personal gepflegt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ein grüner Star durch erhöhten Augendruck ist die Ursache für die Hälfte aller Erblindungen in der industrialisierten Welt. Die Behandlungsmethoden sind aufwendig und oftmals wird nicht die erwünschte Wirkung erzielt. Ziel des Projekts ist es daher, neue Regulationsmechanismen des Augendruckes, zu finden und zu erforschen und damit die Basis für neue Therapiemöglichkeiten zu legen.

Die Belastung der Versuchstiere ist nach dem Gesetz als gering einzuschätzen (Akutversuch in Narkose), die Versuchsdurchführung kann nicht durch Zellkulturen oder ähnliche alternative Methoden ersetzt werden. Der potenzielle Nutzen ist hoch, da das Risiko eines Schadens am Auge durch erhöhten Augendruck pro 1 mmHg um 10% steigt und umgekehrt durch Reduktion pro mmHg um 10% sinkt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Das beantragte Forschungsprojekt sieht die Verwendung von Ratten vor. Ratten sind Menschen in Bezug auf die Anatomie des Auges und den Abflusswegen für das Augeninnenwasser sehr ähnlich und werden daher häufig als Modellorganismen für diese Art von Untersuchungen eingesetzt. Im Projekt sind 150 Tiere vorgesehen, wobei bei vorzeitigem Erreichen der Projektziele die Versuche eingestellt werden.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Im beantragten Projekt wurde bei der Versuchsplanung großer Wert darauf gelegt, die Anzahl der notwendigen Versuche möglichst gering zu halten, indem für bestimmte Fragestellungen Surrogatparameter verwendet werden, die eine höhere Erfolgswahrscheinlichkeit ermöglichen. Die Untersuchungen sind aufgrund der technischen Möglichkeiten und der hohen Zahl von Einflussvariablen am Menschen oder in reduzierten Systemen wie Zellkulturen nicht durchführbar. Begleitend zu diesem Projekt werden Forschungsergebnisse in ein Simulationsmodell übernommen um zukünftig auf der Basis der Simulation Fragen beantworten zu können und somit Versuche zu vermeiden. Dies führt außerdem zu einer Verbesserung der Planung zukünftiger Projekte und trägt somit zur Verfeinerung der Forschungsstrategie über längere Zeit bei.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel der Studie: Das Ziel der Studie ist der Vergleich zweier Anästhesieformen (Propofol Dauertropf vs. Gasinhalationsnarkose) bei Meerschweinchen nach einem chirurgischen Eingriff in der Mundhöhle. Klinische Daten wie Herzfrequenz, Atemfrequenz und Dauer der Aufwachphase sollen verglichen werden.

zu erwartender Nutzen: Sollten sich die Ergebnisse der erhobenen klinischen Daten beider Narkoseprotokolle nicht signifikant unterscheiden, ist der Einsatz des Propofol-Dauertropfes bei Operationen in der Mundhöhle zu bevorzugen, da bei dieser Art der Anästhesie das OP-Feld durch das Fehlen der Inhalationsmaske besser zugänglich ist und zudem eine mögliche Kontamination verhindert wird.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es besteht das Risiko einer Hämatombildung im Bereich der für den venösen Zugang verwendeten Extremitäten, desweiteren kann es durch eine eventuelle paravenöse Applikation von Propofol zu einer Schwellung im Bereich des Katheters kommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

50 Meerschweinchen

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Der Einsatz von lebenden Tieren kann nicht vermieden werden, da der Effekt der beiden Narkoseprotokolle nur am lebenden Tier evaluiert werden kann.

Verminderung: Die Anzahl der benötigten Meerschweinchen zum Vergleich der Narkoseprotokolle wurde basierend auf den Ergebnissen ähnlicher Studien bestimmt und auf die unbedingt erforderliche Anzahl beschränkt.

Verfeinerung: Die Tiere werden während der Narkose und in der Aufwachphase kontinuierlich von Spezialisten überwacht. Wenn möglich, werden die Tiere noch am selben Tag wieder in ihre gewohnte Umgebung entlassen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Ausbildung an Hochschulen oder Ausbildung zwecks Erwerb, Erhaltung oder Verbesserung von beruflichen Fähigkeiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Projektziel ist das Erlernen grundlegender medizinischer Handgriffe und Techniken am Tier. Dies dient dem Erwerb praktischer Fertigkeiten und damit der Vorbereitung auf den Praxisalltag.

zu erwartender Nutzen: Die angeleiteten Personen werden auf die fachgerechte und tierschutzkonforme Ausübung beruflicher Tätigkeiten vorbereitet.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es sind jene Belastungen zu erwarten, die mit der Durchführung von Ultraschalluntersuchungen und vaginaler Inspektion mittels Scheidenspekulums verbunden sind.

2. Art und Anzahl der Tiere

8 Hunde

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Eine vollständige Vermeidung des Einsatzes von Tieren ist nicht möglich, da die Untersuchungen zur Erhebung physiologischer Befunde nur am lebenden Tier geübt werden kann.

Verminderung: Die Tierzahl orientiert sich an den auszubildenden Personen und wurde so gewählt, dass eine Mehrfachbelastung der einzelnen Tiere vermieden bzw. minimiert wird.

Verfeinerung: Die den Übungen am lebenden Tier vorangehenden theoretische Lehreinheiten verringern die Untersuchungszeit sowie die Belastung der Tiere und verbessert den Lernerfolg der teilnehmenden Personen. Die Durchführung erfolgt unter Aufsicht von beruflich erfahrenem Fachpersonal, sodass den Tieren keine unnötigen Schmerzen, Leiden oder Schäden zugefügt werden.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die vorgesehenen Untersuchungen dienen der translationalen angewandten Forschung zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten und deren Folgen bei Menschen und Tieren und sind dem Schweregrad mittel lt. TVG12 §3 (1) zuzuordnen. Der zu erwartende Schaden sind vorübergehend geringgradige Schmerzen (durch wirksame Analgesie reduzierter Schmerz), dann der sofortige Tod.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die zu untersuchenden Tiere sind insgesamt max. 247 Ratten für die Dauer von fünf Jahren.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Die Versuchsbedingungen werden so gewählt, dass mittels potenter Narkose und Analgesie, die tägliche tierärztliche Inspektion aller operierten Tiere und die tägliche tierpflegerische Betreuung und Konditionierung aller Tiere Schmerzen, Leiden und Ängste der Tiere möglichst verhindert werden.

Vermeidung: nicht möglich.

Verminderung: durch die Verwendung der geringstmöglichen Anzahl von Tieren

Verfeinerung: Die Tiere werden nach dem Eingriff in ihren gewohnten Gruppen gehalten, um psychischen Stress zu vermeiden und engmaschig klinisch untersucht, um ggf. entsprechend zu reagieren (potente, wirksame Analgesie - Abbruch).

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Anpassung und Optimierung von Methoden der Magnetresonanztomographie (MRT) zur Verminderung und Verbesserung von Tierversuchen auf dem Gebieten der onkologischen Forschung mithilfe von Xenograft-Modellen.

zu erwartender Nutzen: Eine Verbesserung und Weiterentwicklung der bildgebenden MRT Techniken, so dass in zukünftigen Projekten einerseits mehr und aussagekräftigere Daten gewonnen werden können und andererseits die Anzahl der benötigten Versuchstiere sowie deren Belastung sinkt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Mäusen werden unter Narkose Tumor-Zellen gespritzt. Sobald sich daraus ein kleiner Tumor entwickelt hat, werden die Tiere unter Narkose mittels MRT untersucht.

2. Art und Anzahl der Tiere

336 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Untersuchungen zur Beschreibung der Tumoren können nur an lebenden Tieren durchgeführt werden.

Verminderung: Jedes Tier wird mehrmals untersucht, wodurch die benötigte Anzahl der Tiere sinkt.

Verfeinerung: Eines der Ziele dieses Projekts ist die Untersuchungsmethoden zu verbessern, so dass in Zukunft weniger Tiere benötigt und die einzelnen Tiere weniger belastet werden, indem die Untersuchungszeit verkürzt wird.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Ausbildung an Hochschulen oder Ausbildung zwecks Erwerb, Erhaltung oder Verbesserung von beruflichen Fähigkeiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel: Erlernen von systematischen Untersuchungsgängen und praktischen Routinetätigkeiten am Tier.

zu erwartender Nutzen: Die angeleiteten Personen werden auf die fachgerechte und tierschutzkonforme Durchführung der Maßnahmen vorbereitet.

zu erwartender Schaden: Durch die Manipulationen und Eingriffe an den Tieren (wie Injektionstechniken, Blutentnahmen und rektale Untersuchungen) kann es zur vorübergehenden mäßigen Beeinträchtigung des Wohlbefindens der Tiere kommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

27 Pferde

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Praktische Tätigkeiten, die an lebenden Tieren durchgeführt werden müssen, können nach einer Basisschulung an Phantomen nur an lebenden Tieren geübt werden, sodass eine Vermeidung nicht möglich ist.

Verminderung: Zur Erlernung der Techniken werden Phantome eingesetzt, sodass die Anzahl der lebenden Tiere verringert werden kann. Es wird nur die unbedingt notwendige Anzahl an Tieren eingeplant.

Verfeinerung: Alle Maßnahmen werden unter Aufsicht von beruflich erfahrenem Fachpersonal durchgeführt, sodass den Tieren keine unnötigen Schmerzen, Leiden oder Schäden zugefügt werden. Soweit erforderlich (z. B. vor Injektionen) werden die Pferde sediert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel der Studie: Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung neuer Substanzen gegen Abeta im Alzheimermausmodell.

Schaden und Nutzenabklärung: Die Zucht der Tiere sowie die resultierenden Genotypen stellen für die Tiere keinen Stress, Leid oder Schmerz dar. Die genetischen Veränderungen der Alzheimer Krankheit Mäusen führen in älteren Tieren zu kognitiven Defiziten, welche die Tiere im Alltag jedoch nicht beeinträchtigen. Da in dieser Studie Tiere im Alter von ca. 3,5 Monaten verwendet werden, werden die Tiere keine kognitiven Defizite aufweisen. hTfR-KI Mäuse sind lebensfähig und fortpflanzungsfähig. Bisher wurde kein Phänotyp dieser Tiere beobachtet, daher ist es unwahrscheinlich, dass es zu Nebenwirkungen durch das Transgen kommt. Die Kreuzung der beiden Mausmodelle sollte zu einem additiven Phänotyp der Ausgangslinien führen. Durch die fünfmalige intraperitoneale Behandlung (inkl. finaler Narkose) entsteht für die Tiere nur leichter, kurzzeitiger Stress und Schmerz.

Die Entwicklung neuer Substanzen gegen AD ist häufig durch die schlechte Blut-Hirn-Schranken (BBB)-Permeabilität der Substanzen behindert, so dass diese nicht ausreichend ins Gehirn der Patienten eindringen und ihre Wirkung entfalten können. Um dieses Problem zu umgehen, werden Substanzen entwickelt, die die BBB besser durchdringen und gleichzeitig gegen AD wirken können. Das hier Verwendung findende Mausmodell entwickelt Alzheimer-typische Pathologien und exprimiert den humanen Transferrinrezeptor (hTfR). Dieser Rezeptor sitzt an der BBB und Proteine, die an diesen Rezeptor gebunden werden, werden durch die BBB geschleust, so dass sie dort ihre Wirkung entfalten können. Durch die Verwendung von Mäusen, die ausschließlich die humane Form des Transferrinrezeptors exprimieren, ist es möglich, Substanzen zu testen, die an den humanen Transferrinrezeptor binden.

Kreuzreaktionen mit dem murinen TfR können ausgeschlossen werden. Durch die Verwendung dieser Maus können somit Substanzen getestet werden, die eine Bindungsstelle für den humanen Transferrinrezeptor haben und auch gegen Alzheimerpathologien gerichtet sind. Die hier zu testenden Substanzen sind somit A β -Transferrin Bindungsproteine.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Zucht werden 20 5xFAD Mäuse, 30 hTfR-KI Mäuse und 30 5xFAD+/- hTfR-KI/WT Mäuse verwendet. Für die Behandlungsstudie werden 60 5xFAD x hTfR-KI und 15 hTfR-KI Mäuse im Alter von 3,5 Monaten verwendet. Das 5xFAD Gen ist in den Tieren hemizygot vorhanden. Das hTfR-KI Gen ist in den Tieren stets homozygot vorhanden. Insgesamt werden daher 155 Tiere verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Um Medikamente gegen die Alzheimer'sche Krankheit zu testen, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurück zu greifen. Damit die Tiermodelle dem aktuellen Stand der Alzheimerforschung entsprechen können, müssen laufend neue Modelle entwickelt werden.

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 15 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist erforderlich um die geplanten quantitativen und qualitativen Analysen durchführen zu können.

Verbesserung: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Studie durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen bzw. mit den jeweiligen Versuchsapparaten vertraut gemacht, um unerwünschte, stressbedingte, falschpositive bzw. falschnegative Ergebnisse zu vermeiden. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden. **Gesundheitszustand:** Generell gilt, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger, tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte oder verletzte Tiere werden gegebenenfalls in einem separaten Quarantänerraum untergebracht und beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie. **Schulungen:** Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Injektionen, Gesundheitskontrolle usw. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Wölfe kommen nach Österreich zurück. 2016 hat sich das erste Rudel gebildet. Sowohl die zuständigen Behörden als auch Jäger, Landwirte und die allgemeine Öffentlichkeit sind unerfahren und unsicher im Umgang mit dieser Art. In einer breit angelegten Studie sollen Grundlagendaten zur Raumnutzung, Abwanderungsverhalten und Habitatspräferenzen der Wölfe sowie deren Einfluss auf Beutetiere unter österreichischen Verhältnissen untersucht werden. Dazu werden bis zu 12 Wölfe mit Fußfallen gefangen, mit GPS-GSM-Halsbandsendern versehen und regelmäßig überwacht. Parallel dazu wird Rotwild im selben Gebiet ebenfalls intensiv untersucht.

zu erwartender Nutzen: Die gewonnenen Ergebnisse werden sowohl unser wissenschaftliches Verständnis dieser Tierart unter österreichischen Verhältnissen deutlich verbessern, als auch die zuständigen Behörden und Interessensgruppen mit wichtigen Informationen versorgen. Dieses Projekt stellt damit einen wichtigen Beitrag zur Erhaltung der Art in Österreich dar.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Beim Fang entsteht vom Fang bis zu dem Zeitpunkt, ab dem das verabreichte Narkosemittel durch ständige Bereitschaft eines Fangteams inklusive behandelndem Tierarzt bei Fangaktionen und durch permanente Überwachung fängig gestellter Fallen über Fallsender und Kameras. Dadurch ist gewährleistet, dass die Tiere unverzüglich nach dem Fang narkotisiert werden. Bei Fang durch Distanzverabreichung des Narkosemittels entsteht kein Stress. Die Risiken für die im Projekt besenderten Wölfe sind sehr gering. Der Sender wiegt unter 800g und damit weniger als 2% vom Körpergewicht (ca.40 kg) und stellt damit keine Beeinträchtigung für das Tier dar. Entsprechende Erfahrungen liegen aus einer Vielzahl von Wolfsprojekten aus anderen Ländern vor.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden bis zu 12 Wölfe (*Canis lupus*) in der Studie verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Fragestellung dieser Studie können nur durch die Besenderung lebender Tiere und nicht durch alternative Methoden beantwortet werden. Eine reine Beobachtung von unmarkierten Wölfen ist unzureichend. Die Individuen können so nicht unterschieden und auch nicht ausreichend erfasst werden um verlässliche Aussagen zur Raumnutzung und Abwanderung machen zu können. Außerdem entsteh durch den alleinigen Einsatz von Beobachtung ein systematischer Fehler in den Daten

aufgrund der unterschiedlichen Sichtbarkeit in verschiedenen Lebensräumen. Weiter kann alleine durch Beobachtung ein möglicher Einfluss auf Beutetiere durch die Wölfe nicht von anderen Ursachen unterschieden werden. Hinzu kommt, dass die durch Direktbeobachtung erreichbare Datenmenge völlig unzureichend für gesicherte Aussagen ist.

Verminderung: Der Projektplan ist unter Einbeziehung aller bekannten Erfahrungen und Datengrundlagen aufgebaut. Durch ein langfristig geplantes Versuchsschema unter gleichzeitiger Einbeziehung von Erfahrungen aus anderen Projekten kann die zentrale Fragestellung mit 6 Tieren beantwortet werden und somit die Anzahl auf ein Minimum reduziert werden. Es werden pro Wolf und Jahr etwa 700 Lokalisationen anfallen. Die statistische Auswertung erfolgt mit linearen gemischten Regressionsmodellen mit Individuum als zufälliger Effekt. Die große Anzahl der Lokalisationen pro Tier kompensiert für die vergleichsweise geringe Anzahl an Versuchstieren sofern die einzelnen Individuen sich nicht zu sehr unterscheiden. Sollte der letztere Fall eintreten, was durch die Datenübertragung per SMS während des Projektes laufen überprüft wird, oder besenderte Tiere durch natürlichen Abgang ausfallen, ist die Besenderung von weiteren maximal 4 Tieren vorgesehen.

Verfeinerung: Die Protokolle und Methoden, die zur Durchführung dieser Studie verwendet werden sind etabliert und wurden zum Teil durch Projektmitwirkende entwickelt. Durch Einbringung dieser tier- und methodenbezogenen Expertise sind das Handling der Tiere sowie die Anwendung der Methoden und Protokolle optimal verfeinert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurde im Jahr 2012 weltweit bei 14,1 Millionen Menschen eine Krebserkrankung diagnostiziert, 8,2 Millionen Patienten starben an dieser Krankheit. Die WHO geht davon aus, dass bis zum Jahr 2030 die Zahl der jährlich neu diagnostizierten Krebsfälle auf 22 Millionen ansteigen wird. In Österreich wurde im Jahr 2015 bei 39.906 Menschen eine Krebsneuerkrankung dokumentiert, bei 20.209 Menschen führte eine Krebserkrankung zum Tod.

(http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_im_ueberblick/index.html). Damit sind Krebserkrankungen für ein Viertel der jährlichen Todesfälle in Österreich verantwortlich und nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache.

Übergeordnetes Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es, auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse neue innovative Behandlungsansätze für Krebserkrankungen zu entwickeln, die zu einer Verlängerung des Lebens der Patienten und einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Kombinationstherapien bieten einen vielversprechenden Ansatz zur Behandlung von Krebserkrankungen. Ziel ist es dabei, die für Krebszellen wichtigen zellulären Prozesse auf verschiedenen Wegen zu blockieren.

Die Tierversuche haben zum Ziel, die Funktionen des menschlichen Körpers und der menschlichen Erkrankung in einem Gesamtorganismus zu simulieren, um nachfolgende klinische Studien mit Krebspatienten mit höchstmöglicher Sicherheit und hoher Wahrscheinlichkeit für Wirksamkeit durchführen zu können. Die Tiere werden in diesen Versuchen einer schweren Belastung ausgesetzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

14.926 Mäuse (*Mus musculus*) für das gesamte Projekt über einen Zeitraum von 4 Jahren.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Im Tierversuch werden ausschließlich Wirkstoffe geprüft, die nach einem mehrstufigen Testverfahren auf Basis zahlreicher biochemischer, biophysikalischer und zellbiologischer in vitro Untersuchungen, insbesondere an Kulturen menschlicher Tumorzellen, als besonders erfolgsversprechend bewertet werden. Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da die komplexen Zusammenhänge

zwischen neuen Therapeutika, Immunsystem und einem Tumor sich derzeit nur in einem Gesamtorganismus (in vivo) untersuchen lassen.

Verminderung: Durch Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen, genauer Versuchsplanung und „State of the Art“ Analysemethoden wird eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht. Somit und durch den sequentiellen Ablauf der Tierversuche wird die Anzahl der Versuchstiere und die Versuchsdauer so gering wie möglich gehalten. Für die Fallzahlberechnungen steht ein Statistiker beratend zur Verfügung. Die angegebenen Tierzahlen sind Maximalzahlen, die sich im Verlauf des Versuches reduzieren können.

Verfeinerung: Die Belastung für das Versuchstier soll über den gesamten Versuchsverlauf auf das geringst mögliche Maß vermindert werden und wird durch folgende Maßnahmen gewährleistet: 1. artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie, 2. Tägliche Gesundheitskontrolle, 3. Regelmäßige klinische Untersuchung der Tiere, um frühzeitig Zeichen von Stress, Schmerzen, Krankheitszeichen und jegliche Verschlechterung des Allgemeinzustands zu detektieren (mithilfe eines klinischen Bewertungsbogens), 4. Einhaltung ethisch vertretbarer Endpunkte durch vordefinierte Abbruchkriterien, um unnötige Schmerzen, Leiden und Schäden der Tiere zu vermeiden, 5. die Sachkunde der beteiligten Personen. Um die auftretenden Belastungen für das Tier weiter zu reduzieren, werden die Methoden zur Durchführung und Auswertung der Versuche laufend an den neuesten Stand von Wissenschaft und Technik angepasst.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens nach Abschluss des Projektes (2022) vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Wölfe kommen nach Österreich zurück. Über den Einfluss dieses Beutegreifers auf seine wichtigste Beuteart, das Rotwild, ist wenig bekannt. Die erste Etablierung eines Wolfsrudels im Jahr 2016 und die zweite erfolgreiche Fortpflanzung in diesem Rudel im Jahr 2017 sollen dazu genutzt werden, die Reaktionen der Beuteart Rotwild in ihrer Raumnutzung und saisonale Akklimatisation auf die Präsenz des Beutegreifers Wolf zu untersuchen. Es werden Erkenntnisse zu den Auswirkungen der Wölfe auf den Energieverbrauch von Rotwild angestrebt, erfasst über die Herzschlagrate als gute Kenngröße. Dazu werden bis zu 30 Stück Rotwild beiderlei Geschlechts in Kastenfallen oder mittels Distanzimmobilisation mit dem Narkosegewehr gefangen und mit einem Telemetriesystem ausgestattet. Dieses besteht aus einer in den Pansen eingeführten Sonde, die Herzschlagrate und Körpertemperatur misst, und einem Halsband, indem diese Werte zusammen mit Messungen der Aktivität und der Umgebungstemperatur im Halsband gespeichert werden. Über spezielle Proximity Sensoren im Halsband wird erkannt, ob sich Wölfe in der Nähe der besenderten Tiere befinden.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt wird erstmals beantworten, wie ein Beutetier, das die jahreszeitlichen Wechsel der Lebensbedingungen mit umfassenden Anpassungen in Physiologie und Verhalten bewältigt, bezüglich dieser Anpassungen auf die Anwesenheit seines wichtigsten Raubfeindes reagiert. Neben dem hohen Wert dieser Erkenntnisse für die Grundlagenforschung sind sie auch für die Praxis des Schalenwildmanagement wichtig, denn die Frage ob Rotwild auch bei Anwesenheit von Wölfen die Stoffwechselrate im Winter auf etwa die Hälfte des Sommerbedarfs absenkt, ist von hoher Relevanz für die Beurteilung des Nahrungsbedarfes und damit auf die Wildschadenssituation.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Beim Fang mit Kastenfallen entsteht vom Fang bis zu dem Zeitpunkt, ab dem das verabreichte Narkosemittel seine Wirkung entfaltet, für die Tiere eine Stresssituation. Diese Zeitspanne wird minimiert durch ständige Bereitschaft der behandelnden Tierärztinnen bei Fangaktionen. Dadurch ist gewährleistet, dass die Tiere unverzüglich nach dem Fang narkotisiert werden. Bei Fang durch Distanzverabreichung des Narkosemittels entsteht kein Stress. Das Telemetriesystem wurde schon mehrfach an freilebendem Rotwild erfolgreich und ohne Probleme für die Tiere eingesetzt. Das Gewicht des Halsbandsenders liegt mit 1200g deutlich unter der allgemein anerkannten Obergrenze von 5% des Körpergewichts.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden bis zu 30 Stück Rotwild (*Cervus elaphus*) in der Studie verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Fragestellung dieser Studie kann nur an lebenden Tieren untersucht und nicht durch alternative Methoden erreicht werden.

Verminderung: Der Projektplan ist unter Einbeziehung aller bekannten Erfahrungen und Datengrundlagen aufgebaut. Die zur Beantwortung der gestellten Fragen erforderliche Stichprobengröße wurde mit einer Poweranalyse auf Basis der Effektgrößen saisonaler Anpassungen ermittelt, die aus publizierten Ergebnissen aus vorangegangenen Arbeiten mit der gleichen Spezies bekannt waren. Um biologisch relevante Einflüsse der Präsenz von Wölfen feststellen zu können, ist die Untersuchung von mindestens 18 Tieren über einen Zeitraum von 2 Wintern erforderlich. Da mit Ausfällen besonderer Tiere durch Erlegung durch Wölfe oder Jäger gerechnet werden muss, sind 12 Ersatztiere vorgesehen, um die minimal erforderliche Stichprobengröße zu gewährleisten.

Verfeinerung: Die Protokolle und Methoden, die zur Durchführung dieser Studie verwendet werden sind etabliert und wurden zum Teil durch Projektmitwirkende entwickelt. Durch Einbringung dieser tier- und methodenbezogenen Expertise ist das Handling der Tiere sowie die Anwendung der Methoden und Protokolle optimal verfeinert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die Bedeutung des Immunsystems, welches Tumorzellen erkennt und eliminieren kann, wird bis heute unterschätzt. Daher sollen in diesem Projekt Signalwege in natürlichen Killerzellen und cytotoxischen T-Zellen untersucht werden, da diese beiden Zellarten Tumore zerstören können und daher ein wesentlicher Bestandteil des sog. Tumor- Immunüberwachungssystems darstellen.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll Erkenntnisse über die komplexe Interaktion zwischen Immunzellen und Tumorzellen (u a. Wechselwirkungen zwischen Tumorzellen und deren Umgebung, Tumorentstehung und -erhaltung, Immunzell-vermittelte Tumorüberwachung, Wirksamkeit definierter Signal Interzeptoren) liefern. Diese Erkenntnisse sind eine Voraussetzung für die Entwicklung von Medikamenten, die zwar die Tumorzellen selbst, nicht aber das Immunsystem beeinträchtigen oder gar zerstören.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Etablierte murine oder humane Tumorzellen oder genetisch umprogrammierte Tumorzellen werden subkutan oder intravenös in Empfängertiere (Rezipienten) appliziert. Das Tumorwachstum oder die Entstehung der Leukämie werden mittels Calipermessung und Beobachtungen des allgemeinen Gesundheitszustandes verfolgt. Beim Erreichen einer definierten Größe des Tumors oder bei der Verschlechterung des Gesundheitszustandes werden die Tiere schmerzfrei getötet und analysiert.

2. Art und Anzahl der Tiere:

14189 Mäuse (Mus musculus)

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: In vitro Methoden können die komplexen Wechselwirkungen zwischen Tumorzellen und dem Immunsystem nicht simulieren. Die Fragestellungen können daher nur am lebenden Tier untersucht werden.

Verminderung: Durch jahrelange Erfahrung mit den beantragten Versuchsmodellen kann die benötigte Versuchstierzahl genau abgeschätzt werden. Die Versuche werden sequenziell durchgeführt, sodass nach dem Vorliegen der Ergebnisse eines Teilversuchs beurteilt werden kann, ob der darauf folgende Versuch durchgeführt werden muss. Die angegebenen Tierzahlen sind daher Maximalzahlen, die im Verlauf des Projekts reduziert werden können. Schließlich sind die Versuche so aufeinander

abgestimmt, dass die Daten von Kontrollgruppen nur einmal erhoben werden müssen und für die Beantwortung mehrerer Fragestellungen herangezogen werden können.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter standardisierten Bedingungen mit freier Bewegungsmöglichkeit in Käfigen mit autoklavierter Holzschnitzel-Einstreu sowie Nestbaumaterial, Versteckmaterial und Nagematerial (Holzwolle) sowie Maushäusern gehalten, haben ad libitum Zugang zu Futter und Wasser und werden von erfahrenem Personal betreut. Die experimentellen Eingriffe sowie Behandlungen der Tiere erfolgen nach nationalen und international erprobten Protokollen. Die Tiere werden täglich auf Zeichen von Stress, Schmerzen, Krankheitssymptome und jegliche Verschlechterungen des Allgemeinzustandes kontrolliert, um erforderlichenfalls den Endpunkt für das betroffene Tier zu setzen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

In den vergangenen 20 Jahren kam es weltweit zu einem dramatischen Anstieg der Adipositasprävalenz. Begleitet wurde dieser Trend von immer häufigerem Auftreten von Typ II Diabetes mellitus und nicht-alkoholischer Fettleber. Diese, früher als „Alterskrankheiten“ bekannte Erkrankungen, werden heute in zunehmendem Maße auch bei Kindern und Jugendlichen diagnostiziert. Betroffene Personen sind besonders anfällig für schwere Herz-Kreislaufkrankungen, Leberschäden (bis hin zur Zirrhose) aber auch Krebserkrankungen werden mit Fettleibigkeit assoziiert. Studien haben zudem gezeigt, dass zwischen der Entstehung und der Progression von Tumorerkrankungen sowie dem Energiestoffwechsel per se ein enger Zusammenhang besteht, und dass das Vorhandensein verschiedener Metaboliten den Krankheitsverlauf zumindest im Mausmodell entscheiden beeinflussen kann. Neuere Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass neben psychosozialen Komponenten und Ernährungs-/Bewegungsgewohnheiten auch die genetische Prädisposition eine wichtige Rolle bei der Erkrankung an diesen Zivilisationskrankheiten spielt. Im Zentrum dieser Studien stehen meist genetisch veränderte Mausmodelle. Die Anzahl der dafür verwendeten Versuchstiere ist stark vom zu erwarteten Effekt abhängig, sprich sind die Unterschiede zur Kontrollgruppe eindeutig, beschränken sich die Experimente auf ein statistisches Minimum. Außerdem wird ständig an einer Verbesserung der Versuchsabläufe gearbeitet. Soweit als möglich, verwenden wir nicht-invasive Methoden um den Versuchstieren Leid und Stress zu ersparen.

zu erwartender Nutzen: Viele Gene sind in der Maus und im Menschen sehr ähnlich (sie sind „homolog“). Oft entsprechen sie daher auch ihrer Funktion. Genetisch veränderte Mausmodelle liefern deshalb wichtige Informationen darüber, wie molekulare und biochemische Anomalien zur Entstehung von humanen Erkrankungen beitragen. Speziell bei der Erforschung vom Fett-/Energiestoffwechsel konnten deshalb in der Vergangenheit regelrechte Durchbrüche erzielt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Experimente in diesem Projektantrag (um nur einige zu nennen: Insulin-, Glukosetoleranztests, Diätstudien, Blutabnahme) zielen darauf ab, Fragestellungen bezüglich molekularer Stoffwechselwege aufzuklären. Da die genetisch veränderten Mausmodelle keine erwartete Vorbelastung haben, können diese Versuche bzgl. Schaden am Tier als „gering“ und „mittel“ eingestuft werden. Einige wenige Versuche innerhalb dieses Projektes sind zudem dem

Schweregrad „schwer“ zuzuordnen. In jedem Fall wird aber sorgfältig abgewogen, ob die Durchführung des geplanten Versuchs entsprechend der Schaden-Nutzen Analyse gerechtfertigt ist

2. Art und Anzahl der Tiere

Die beantragte Änderung der Versuchsstrategien führt zu einer Erhöhung der Tierzahl um 2682 auf 7540 Mäuse.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Wie viele andere Stoffwechselerkrankungen sind Diabetes, nicht-alkoholische Fettleber und das metabolische Syndrom ebenso wie Krebs Multiorganerkrankungen, sie haben daher Auswirkungen auf den gesamten Organismus. Das macht es schwierig Schlussfolgerungen aus „nur“ Zellkulturbasierten Studien zu ziehen.

Vermeidung: Unser Labor beherbergt eine voll ausgestattete Zellkultur, die es auch erlaubt mit Hilfe von viralen Vektoren (S2 Zellkultur) genetische Manipulationen, wie Überexpression von Proteinen oder Gen-Silencing, an Zellen vorzunehmen. Wo möglich kommen derartige Methoden zum Einsatz, um die Zahl an Versuchstieren, aber auch übermäßiges Leid zu vermeiden. Im Besten Fall können Versuche an Labortieren in letzter Instanz als Proof-of-Principle Experimente vorgenommen werden.

Verminderung: Gewissenhafte Planung der Tierversuche ist ein wichtiger Schritt zur Verminderung der Tierversuchszahl, aber auch an Schaden am Tier. Dadurch werden wir versuchen mit so wenigen Tieren wie möglich auszukommen. Die tatsächliche Anzahl an benötigten Versuchstieren richtet sich stark nach dem tatsächlichen Effekt der geplanten Interventionen in den Experimenten. Sind daher die Unterschiede zwischen Kontrollmäusen und unseren Mausmodellen eindeutig, werden ich die Versuche auf ein statistisches Minimum reduzieren. Im Regelfall wird die Anzahl an Tieren pro Versuch zwischen 5 und 10 liegen.

Verfeinerung: An unserem Standort verfügen wir über High-End Technologien, wie Stoffwechselkäfige, NMR, MRI. Mit Hilfe dieser Ausstattung ist es uns möglich sehr gezielte Aussagen durch nicht-invasive Methoden über Stoffwechselveränderungen zu treffen. Wir versuchen außerdem ein Maximum an Informationen aus all unseren Experimenten zu ziehen. Selbstverständlich werden Tiere mit schweren Defekten sofort nach der Geburt getötet und kranke Tiere isoliert und mittels zervikaler Dislokation erlöst. Unsere Mitarbeiter sind durch Fortbildungen auf dem neuesten

Wissenstand und sind in der Lage die Versuche mit geringstmöglichem Leid für die Tiere durchzuführen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30 Juni 2020 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist eine Herzerkrankung mit schlechter Prognose, und die führende Indikation für Herztransplantationen. Die Erkrankung ist auch eine wichtige Ursache für Herzrhythmusstörungen und plötzlichen Herztod. Die derzeit einzige kurative Behandlungsform für DCM- Patienten ist eine Herztransplantation. Die Medikamente zur Behandlung, auf der anderen Seite, führen nur zur Besserung der Symptome und/oder verlangsamen in geringem Maße das Fortschreiten der Erkrankung. Folglich wird es die Herausforderung der Zukunft sein, neue und bessere therapeutische Ansatzpunkte für Medikamente zu identifizieren und zu validieren. Die erfolgreiche Erforschung solcher Ansatzpunkte erfordert ein detaillierteres Verständnis der DCM Pathophysiologie. Neue Untersuchungen deuten darauf hin, dass eine abnormale Expression und/oder Funktion spannungsabhängiger Ionenkanäle in Herzmuskelzellen von DCM- Herzen Faktoren sind, die zur Pathophysiologie der Erkrankung beitragen. Ionenkanalabnormalitäten werden sogar als neue Ursachen oder zugrunde liegende Mechanismen für DCM- Entwicklung betrachtet. Folglich erscheinen Ionenkanalmodulatoren als vielversprechende Kandidaten zur Entwicklung von neuen pharmakologischen Behandlungsstrategien zur Verhinderung von DCM- Entstehung und Progression. Im Rahmen der geplanten Studien sollen Herzmuskelzellen aus dem Herzen von DCM- Tiermodellen isoliert werden, mit dem Zweck diese systematisch auf Ionenkanalabnormalitäten zu untersuchen. Danach sollen potentiell heilsame Effekte von Ionenkanalmodulatoren an "kranken" Herzmuskelzellen getestet werden. Mit den geplanten Studien erwarten wir Ionenkanalabnormalitäten als neue DCM- Erkrankungsmechanismen aufzudecken, und als solche potenzielle therapeutische Targets zur Verhinderung der Erkrankung, und für ein verbessertes Management von Herzrhythmusstörungen in Patienten. Es werden pro Mauslinie (mdx, AlFinact, mdx-utr) jeweils 1130 Tiere benötigt. Zusätzlich werden 500 Mäuse (Cx40 eGFP) und 110 Ratten (Dmd^{mdx}) benötigt

2. Art und Anzahl der Tiere

3890 Mäuse und 110 Ratten.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Untersuchungen finden an isolierten Herzmuskelzellen und Organen statt. Gemäß Tierversuchsgesetz 2012 stellt aber die geplante Genotypisierung (durch

Schwanzspitzen-Biopsie) selbst einen Tierversuch mit geringem Schweregrad dar. Die Studien können nur mittels Verwendung von Tiermodellen für DCM durchgeführt werden. Es gibt dazu keine Alternative.

Verminderung: Die Anzahl der Zuchttiere wird genau auf die erforderliche Anzahl der benötigten Zellpräparationen abgestimmt. „Wild type litter-mates“ werden als Kontrolltiere eingesetzt, um die Streuung bei den Versuchen zu verringern.

Verfeinerung: Die Elterntiere werden unter standardisierten Bedingungen spezifisch pathogenfrei unter Verwendung einzelbelüfteter Käfige gehalten. Zell- und Organisolierungen bei Verwendung von Tierlinien mit stärkerem Krankheitsphänotyp sollen an möglichst jungen Tieren (3-4 Wochen) durchgeführt werden.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 28. Februar 2021 vorgesehen

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

In diesem Projekt ist geplant die molekularen Mechanismen, die der Metastasierung in Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs zugrunde liegen, zu erforschen. Unsere extensiven in-vitro Untersuchungen erlauben genauere Hypothesen der Metastasierung aufzustellen. Nachdem alle in vitro Methoden ausgeschöpft wurden, ist es nötig unsere Hypothesen bezüglich dieses höchst komplexen Metastasierungsprozesses in-vivo in einem gut charakterisierten Mausmodell mit Pankreaskrebs zu testen. Dieser Prozess der Tumorverbreitung kann nicht vollständig durch in vitro Methoden abgedeckt werden.

zu erwartender Nutzen: Mit dieser Studie werden wir zu dem bestehenden Wissen über die Mechanismen der Pankreaskrebs-Metastasierung beitragen und möglicherweise neue diagnostische Marker und therapeutische Ansätze finden, die der Behandlung von Patienten dienen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden, mit einer relativ langen Latenzzeit Pankreastumore bekommen, die es uns erlauben werden den Prozess zu verfolgen und zu beenden, bevor unnötiges Leid verursacht wird.

2. Art und Anzahl der Tiere

2768 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Wir haben alle vorhandenen in vitro Methoden zur Studie der Metastasierung ausgeschöpft. Dies ist ein äußerst komplexer Vorgang, der unter anderem das Zusammenspiel von Tumorzellen und der lokalen Umgebung beinhaltet. Keine der derzeit vorhandenen in vitro Methoden kann die gesamte Komplexität der Metastasierung erfassen.

Verminderung: Die sehr spezifische Hypothese, die wir durch ausgiebige in vitro Arbeit aufgestellt haben, erlaubt es uns die Anzahl der benötigten Tiere gering zu halten. Weiters wurde eine Fallzahlberechnung durchgeführt, um die minimal benötigte Anzahl von Tieren zu ermitteln. Es werden keine unnötigen oder doppelten Experimente durchgeführt.

Verfeinerung: Es wird viel Wert darauf gelegt, den Mäusen ein möglichst stressfreies Umfeld zu bieten. Unsere Kolonien werden auch von einem Team professioneller Tierpfleger und Veterinärmediziner betreut.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. August 2020 sowie bis spätestens 31. August 2024 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel dieses Tierversuchs ist die Etablierung der Mitralklappeninsuffizienz (MKI) am Schwein- (für Akutversuche) und Schafmodell (für Langzeitversuche), um eine entsprechende chirurgische oder interventionelle Therapie zu etablieren und diese auch im Sinne eines Trainings für Mediziner anzubieten. Als Ursache für die MKI wird entweder ein selektives Durchtrennen der Aufhängung der Mitralklappe (chordae tendineae), welches zu einer primären MKI führt oder ein Infarktmodell verwendet, welches zu einer sekundären MKI führt.

zu erwartender Nutzen: Durch die beiden Mechanismen entsteht eine massive MKI, die in der Folge entweder chirurgisch oder interventionell behoben werden soll. Dabei sollen diese Methoden einerseits verfeinert, andererseits durch den Einsatz neuer technischer Hilfsmittel weiterentwickelt und schließlich im Sinn eines Trainings an Mediziner weitergegeben werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden durch die MKI ähnlich belastet, wie Patientinnen und Patienten mit MKI. Die Symptome sind Kurzatmigkeit durch Flüssigkeitsrückstau in die Lungen sowie Belastungsschwäche.

2. Art und Anzahl der Tiere

82 Schweine und 62 Schafe

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Zur Weiterentwicklung der chirurgischen und interventionellen Therapie der MKI sind neben Studien am Menschen nur Großtierversuche geeignet. Gerade wenn es um neue technische Hilfsmittel geht, sind Erfahrungen am Großtier vor dem Einsatz an Patientinnen und Patienten unabdinglich.

Verminderung: Durch standardisierte Haltung und erfahrene Operateure soll die Zahl so gering wie möglich gehalten werden.

Verfeinerung: Durch standardisierte Versuchsplanung (mit kombinierten Methoden wie Herzecho, Angio, Häodynamik und Klinik) soll die Aussagekraft so groß wie möglich gemacht werden.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Dezember 2022 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel der Studie ist es, die Rolle eines Proteins anhand eines Mausmodells in der Entwicklung und Progression von Prostatakrebs zu untersuchen. Prostatakrebs ist weltweit gesehen die zweit häufigst diagnostizierte Krebsart bei Männern mit mehr als 1 Million neue Fälle pro Jahr. Zusätzlich ist das Prostatakarzinom der fünft häufigste Grund für Krebs bedingte Todesfälle weltweit. Derzeitige Bemühungen das Risiko zu minimieren konzentrieren sich auf frühzeitige Erkennung durch routinemäßige Kontrollen und gegebenenfalls Intervention in möglichst frühem Stadium des Karzinoms. Nachteilig ist jedoch, dass die derzeitig verfügbaren Screening-Methoden nicht zwischen aggressiven Formen des Prostatakarzinoms, in denen eine Behandlung notwendig wäre, und sehr langsam fortschreitenden Erkrankungen, die auch unbehandelt keine größeren Probleme verursachen würden, unterscheiden können. Derzeitige Therapiemöglichkeiten, wie etwa die Prostatektomie, sind mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden, welche die Lebensqualität der Patienten massiv einschränkt. Es ist daher offensichtlich, dass Bedarf sowohl an verbesserten Diagnosemethoden, als auch Therapieansätzen besteht.

Daher ist es Ziel dieser Studie, onkogene Mechanismen, die an der Progression des Prostatakarzinoms beteiligt sind, zu identifizieren.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt könnte einerseits ermöglichen, dass Auffälligkeiten im Expressions- oder Mutationsmuster von Proteinen, die mit aggressiven Formen des Prostatakarzinoms korrelieren, erkannt werden und somit zu einer besseren Observierung des Krankheitsverlaufes beitragen können. Zum Anderen können durch die Identifikation treibender Faktoren spezifischere Therapien entwickelt und die Lebensqualität betroffener Patienten verbessert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das Prostatakarzinom bleibt bis in sehr späte Stadien indolent, daher wird der zu erwartende Schaden der Tiere als gering bis maximal mittelgradig eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse unterschiedlichen Genotyps: Gesamtzahl der Mäuse für experimentelle Studien für 5 Jahre Studiendauer: 378 + 240 = 618

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Durch vorherige Durchführung von in vitro Versuchen, sowie Auswertung von bereits publizierten Daten zu Genexpression und vorhandenen Mutationen im Prostatakarzinom konnte bereits eine mögliche Beteiligung des zu untersuchenden Proteins festgestellt werden. Diese Analysemethoden sind nun an ihre Grenzen gestoßen. Um die bisher gewonnenen Daten in einem reaktionsfähigen Organismus zu bestätigen und deren systemische Bedeutung zu erfassen, ist die Verwendung der Mäuse notwendig.

Verminderung: Die Anzahl der Studientiere wurde durch Berechnung der Stichprobengröße ermittelt. Weiterhin wird die Streuung der Ergebnisse durch Standardisierung der Haltungsbedingungen und der Methodik so gering wie möglich gehalten und so die Anzahl der Tiere auf das erforderliche Mindestmaß reduziert.

Verfeinerung: Die Analyse der transgenen Mäuse wird mit der Beteiligung anderer hochkarätiger Experimentatoren/Kooperationspartner durchgeführt, die umfangreiche Kenntnisse mit der jeweils erforderlichen experimentellen Arbeit haben.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über die Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

zu erwartender Nutzen: Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die mit dem Zucker-ähnlichen Radiopharmakon (Tracer) FDG durchgeführt wird, ist eine in der Nuklearmedizin etablierte, bildgebende Methode. Ein relativ wenig erforschtes Gebiet ist das komplexe Verhalten von FDG in der Niere, wobei speziell der Anteil von sogenannten Natrium-Glukose-Transportern (SGLTs) zur Rückresorption von FDG (also die Rückführung von FDG in den Körper, die in der Nierenrinde stattfindet) nicht vollständig geklärt ist. Im Gegensatz dazu wird ein anderes, auch Zuckerähnliches Radiopharmakon, Me4FDG, hauptsächlich über SGLTs resorbiert. Ein genaues Verständnis, d. h. eine Quantifizierung, von Zuckerprozessen in der Niere hat viele Vorteile: Allgemeine Nierenfunktionsparameter können dann mit bildgebenden und etablierten Tracern bestimmt werden. Der Beitrag von SGLTs zur Rückführung von Zucker in den Körper kann geklärt werden, speziell durch den direkten Vergleich der beiden Tracer FDG und Me4FDG. Die Veränderungen in der Niere bei Diabetes-Typ-2 können bestimmt werden, besonders im Hinblick auf eine neue Therapieform, die die SGLT Funktion unterdrückt. Für die Quantifizierung von Tracer-Prozessen werden sogenannte kinetische Modelle benötigt, also mathematische Beschreibungen von biologischen Vorgängen in einem Organ, in diesem Fall der Niere. Die einzelnen Prozesse, also etwa Filtration, Durchfluss, Ausscheidung oder Resorption, können auf diese Weise mit Prozessraten quantifiziert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um so ein kinetisches Modell zu entwickeln, bedarf es konkreter experimenteller Versuche. Die Nieren von Mäusen sollen daher entsprechend dieser Prozesse gezielt manipuliert werden, um sie dann einerseits mit bildgebenden Methoden (also PET Scans), andererseits mit entsprechenden Referenzmethoden zu untersuchen. Vier Gruppen sollen hierfür studiert werden: eine Gruppe, bei welcher der Blutfluss zur Niere, sowie eine, bei welcher die Ausscheidung aus der Niere operativ unterbunden wird, sowie eine Gruppe mit Diabetes vor und nach SGLT-Therapie. Außerdem wird noch eine gesunde Kontrollgruppe benötigt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt 82 männliche Mäuse, zwischen 10 und 12 Wochen alt, sollen untersucht werden.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Durch die Verwendung modernster bildgebender Technologie wird sowohl die Anzahl der Tiere, als auch deren Belastung minimiert. Alle verwendeten Methoden stellen Standardverfahren im Bereich der Tierversuche da und sind daher umfassend evaluiert und etabliert. Der strukturierte experimentelle Aufbau verhindert, dass weitere Experimente notwendig sein werden. Durch die Verwendung zweier Radiopharmaka kann zudem noch Information über eine vergleichende Analyse gewonnen werden, ohne die Tiere zusätzlich zu schädigen. Die verwendeten Tracer sind bewilligt, werden in der Routine verwendet und es sind keine Nebenwirkungen bekannt. Die Tiere erhalten während und nach den Operationen, sowie während der Scans entsprechende anästhesierende und analgesierende Präparate.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Jänner 2022 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Depression gehört weltweit zu den häufigsten und schwerwiegendsten psychischen Erkrankungen, die nicht nur für den Patienten und seine Angehörigen besonders belastend ist, sondern auch bedeutende sozio-ökonomische Auswirkungen mit sich bringt. Die zugrunde liegenden neurobiologischen Grundlagen sind derzeit nur unvollständig erforscht. In dem hier beschriebenen Projekt soll die Bedeutung metabolischer Einflüsse auf emotionales Verhalten untersucht bzw. deren Relevanz für die Pathogenese von affektiven Störungen auf systemischer, zellulärer und molekularer Ebene erforscht werden. Dazu werden die Einflüsse von genetischen und von Umweltfaktoren, - während der Entwicklung und im adulten Organismus - und deren Interaktion experimentell charakterisiert. Ziel ist es, durch ein verbessertes Verständnis der an der Krankheitsentstehung dieser komplexen Pathologien des Gehirns beteiligten biologischen Grundlagen, den Weg zur Ermittlung neuer therapeutischer Strategien. Spezifische Aspekte, die in dem vorgeschlagenen Projekt experimentell untersucht werden sollen, inkludieren:

zu erwartender Nutzen: Ergebnisse dieser weiterführenden Studie können neue Einblicke in die Pathophysiologie der Depression vermitteln und durch das Aufzeigen der involvierten Moleküle eventuell zusätzliche therapeutische Ziele für pharmakologische Substanzen zur Bekämpfung der Krankheit aufzeigen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bis zu mittelgradige Belastung durch angewandte Untersuchungen der Verhaltensbeobachtung.

2. Art und Anzahl der Tiere

Maus, Gesamtzahl: 2250 Tiere (gentechnisch verändert und Wildtypen).

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Wissenschaftliche Untersuchungen zu den neurobiologischen Grundlagen von psychischen Erkrankungen umfassen notwendiger Weise die Beurteilung es zugehörigen Verhaltensphänotyps, welche, per definitionem, nur am lebenden Tiere erfolgen kann. Entsprechend dem Anspruch des TV-Gesetzes werden also nur solche Fragen im tiermedizinischen Experiment untersucht, welche sich nicht in in vitro-Zellkulturmodelle überprüfen lassen. Die Erforschung der molekularen Grundlagen psychischer Erkrankungen, wie hier beschrieben für Depression, soll aber in der

Zukunft dazu beitragen, dass einzelne Aspekte dieser Krankheit auch ohne lebende Tiere, unter Verwendung von Ersatzmethoden, untersucht werden können.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wird auch gering gehalten, da wir Tiere aus einem homogenen genetischen Background verwenden, die unter standardisierten Bedingungen gehalten werden. Gleiches gilt für den Ablauf der Experimente, die unter ebenfalls standardisierten Bedingungen durchgeführt und ausgewertet werden. Weiters ermöglicht eine apriori Fallzahlberechnung die Zahl der Tiere so gering wie möglich zu halten, um noch aussagekräftige Ergebnisse mit statistischer Relevanz liefern zu können

Verfeinerung: Die beschriebenen Untersuchungstechniken stellen weithin etablierte Methoden dar, die in unserem Labor mit langer Erfahrung und ausgewiesener Expertise nach international anerkannten Protokollen durchgeführt werden.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

In Österreich erkranken jährlich ca. 5000 Menschen an Darmkrebs, die Hälfte davon stirbt trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten innerhalb von 2 Jahren nach Diagnose. PatientInnen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) tragen ein besonders hohes Risiko an Darmkrebs zu erkranken. Bei der Entstehung beider Erkrankungen spielt die westliche Diät, vor allem der Konsum von prozessierten und mit Zusatzstoffen versetzten Lebensmitteln, eine wesentliche Rolle. Die europäische Gesetzeslage zur Zulassung von Lebensmittelzusatzstoffen sieht Toxizitäts- und Karzinogenitätsstudien vor, um die Sicherheit eines neuen Zusatzstoffes zu überprüfen. Anhand dieser Studien wird ein „no adverse effects level“ (NOAEL) für die Versuchstiere und ein daraus resultierender „acceptable daily intake“ (ADI) für den Menschen festgelegt. Diese Sicherheitstests werden nur in gesunden Versuchstieren durchgeführt und geben daher keinen Aufschluss über den Einfluss eines Zusatzstoffes auf einen erkrankten Darm. Im Rahmen einer von uns durchgeführten Studien zum Einfluss verschiedener eisenhaltiger Substanzen auf die Entzündung und entzündungsassoziierte kolorektale Karzinogenese in Mausmodellen für CED, wurde ein schwerwiegendes proinflammatorisches und karzinogenes Potenzial von Eisen-EDTA, einem in Europa und den USA zugelassenen Nahrungszusatzstoff festgestellt. Deshalb ist es von höchster Priorität, diese Substanz sowie verwandte Substanzen einer erweiterten Prüfung in Mausmodellen für CED zu unterziehen. Hier werden die NOAEL- und ADI-Dosierung von drei in der Lebensmittelindustrie verwendete EDTA Verbindungen in zwei unterschiedlichen CED Mausmodellen hinsichtlich Darmentzündung und Tumorentstehung getestet. Die Tiere erhalten die jeweiligen EDTA-Substanzen mit dem Futter, und es werden klinische Parameter der Darmentzündung monitiert. Zum Schluss werden die Tiere geopfert, und die Därme hinsichtlich Entzündung und Tumore mikroskopisch untersucht. Um die Effekte der Darmschleimhautschädigung unabhängig von der Darmentzündung zu charakterisieren, wird in einer weiteren kleinen Studie in gesunden Tieren EDTA direkt in den Darm verabreicht und die Darmschleimhaut mittels sog. confokalen Laserendomikroskopie in Echtzeit mikroskopisch untersucht.

zu erwartender Nutzen: Reduktion der Prävalenz und Schweregrad von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Prävention der Darmkrebsentstehung

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Tiere in allen Experimenten wird als leicht bis mittelgradig eingestuft (Testungen der chronischen Toxizität bzw. Kanzerogenität; Induktion von Tumoren bzw. Erkrankung, die einen mäßigen Schmerz/Stress verursachen).

2. Art und Anzahl der Tiere

467 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die präsentierte Fragestellung hat große Relevanz in der Behandlung von PatientInnen mit CED hinsichtlich der Entzündungsentstehung und Darmkrebsvorsorge. Soweit möglich, werden zur Beantwortung der Fragestellungen Zellkulturexperimente statt Tierversuche implementiert („Replacement“). Auf Verwendung von Tieren konnte allerdings nicht gänzlich verzichtet werden. Der Grund dafür sind einerseits die besonderen Bedingungen im Darm, die ansonsten nicht nachgeahmt werden können, und andererseits die Komplexität der Prozesse, die zur Entstehung von entzündungsassoziiertem Darmkrebs führen. Darüber hinaus können solche Studien aus ethischen Gründen nicht bei Patientinnen mit CED durchgeführt werden, was einen Tierversuch rechtfertigt.

Verminderung: Zur Reduktion wird in allen Tierstudien zuerst die NOAEL-Dosierung der jeweiligen Substanzen getestet. Erst wenn ein toxischer Effekt im Sinne einer Erhöhung der Tumorlast bzw. der Entzündung nachgewiesen werden kann, wird die niedrigere, aber biologisch sehr bedeutende ADI Konzentration für die jeweilige Substanz in einem weiteren Versuch getestet.

Verfeinerung: Die DSS Konzentration wird vergleichsweise niedrig gehalten, um die Belastung und sogar Ausfälle zu verringern. Die Behandlungsdauer so kurz als möglich gehalten und die Tiere werden täglich untersucht, um die individuellen Abbruchkriterien zu überprüfen und gegebenenfalls stark beeinträchtigte Tiere zu euthanasieren.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Assoziatives Lernen ist eine wesentliche Leistung des Gehirns: Es ermöglicht, einen hereinkommenden Stimulus mit einem Ereignis aus der Umwelt bzw. einer Situation so zu verknüpfen, dass ein zukünftiger Stimulus eine Erinnerung abrufen und eine entsprechende Reaktion auslöst. Es ist offensichtlich, dass assoziatives Lernen bei kognitiven Einschränkungen und bei posttraumatischen Belastungsstörungen eingeschränkt ist. Assoziatives Lernen liegt auch der Entwicklung von Drogenabhängigkeit zugrunde. Coffein ist der am weitesten verbreitete Wirkstoff, der in der Lage ist, das Gehirn zu stimulieren: Coffein wird wegen seiner Weckwirkung konsumiert, es erhöht die Aufmerksamkeit und erleichtert damit die Ausbildung des Langzeitgedächtnis. Coffein hat auch ein therapeutisches Potential, das über die bestehenden gesicherten medizinischen Indikationen (z. B. Atemstimulationen bei Neugeborenen hinausgeht). Unter anderem wurde Coffein für die Therapie der ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) als Alternative zu Methylphenidat oder Amphetamin vorgeschlagen. Der Vorteil von Coffein ist offensichtlich, denn sowohl Methylphenidat oder Amphetamin haben ein Sucht- und Missbrauchspotential. Allerdings sind die Wirkungen von Coffein auf neuronale Netzwerke, die die Aufmerksamkeit und die Kognition steuern, schlecht untersucht. Im vorliegenden Projekt soll daher durch Beobachtung des Verhaltens von Mäusen geprüft werden, wie Coffein die Lernleistung beim Lösen von Aufgaben steigert und wie sich die Aktivität von Nervenzellen und den von diesen gebildeten Netzwerken dabei ändert. Die dadurch gewonnenen Einblicke sind sowohl für die Entwicklung von Substanzen, die Aufmerksamkeit und Gedächtnis verbessern (= "cognitive enhancer"). Sie haben aber auch eine Bedeutung für das Verständnis von zwanghaftem Verhalten, wie es auch bei Drogen- oder Spielsucht auftritt. Es ist offensichtlich, dass diese Untersuchungen auf tierexperimentelle Studien beruhen müssen, weil die Komplexität der Schaltkreise im Gehirn nicht in Zellkultur abgebildet werden kann. Die Verhaltensexperimente orientieren sich am natürlichen Verhalten von Mäusen und stellen daher eine gering- bis mittelgradige Belastung dar; die elektrophysiologischen Messungen werden in tiefer Narkose durchgeführt, ohne dass nach deren Abschluss eine Wiederherstellung der Lebensfunktionen vorgesehen ist.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten, dass unsere Forschungsergebnisse die Entwicklung neuartiger Wirkstoffe zur Behandlung von Lernstörungen unterstützen,

sowie neuartige Ansätze zur Therapie der ADHD und Drogenabhängigkeit liefern werden. Aufgrund der Durchführung der Studie in Mäusen wird es möglich sein, Schlüsse aus diesem Projekt auf andere Nagetiere und generell andere Säugetierspezies zu übertragen. Die Forschungsergebnisse dieser Studie werden somit nicht nur einen essentiellen Beitrag im Gebiet der präklinischen Neurowissenschaften und Pädagogik darstellen, sondern auch translationale Relevanz für Neurologie, Psychiatrie und Psychologie haben.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das experimentelle Vorgehen innerhalb dieses Projektes wird die Tiere wenig bis moderat beeinträchtigen. Das Wohlergehen der Tiere wird täglich anhand von Standardkriterien bewertet und klassifiziert werden. Darüber hinaus werden die Versuchstierbedingungen der Tiere entsprechend dokumentiert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Angesuchte Gesamtzahl: **430 Mäuse** / Männliche C57/Bl6J Mäuse (2-3 Monate alt)

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Biomedizinische Forschung muss die funktionelle Beurteilung der untersuchten Moleküle in spezifischen Verhaltensphänotypen und die Bewertung entsprechender Verhaltensmodelle beinhalten. Dementsprechend muss die Untersuchung von Lernprozessen in wach agierenden Tieren erfolgen. Die hier beschriebenen Experimente wurden basierend auf publizierter Literatur entworfen, um den relevantesten wissenschaftlichen Fragestellungen zu begegnen.

Verminderung: Die erforderliche Zahl an Tieren für dieses Projekt wurde anhand der Erfahrung des Hauptuntersuchers ('principalinvestigator') statistisch ermittelt. Die ermittelte Zahl garantiert die Erreichung statistisch signifikanter und konklusiver Ergebnisse. Das heißt, dass Experimente nicht wiederholt werden müssen. Unser technisches Vorgehen und die experimentelle Planung erlauben uns die niedrigst mögliche Zahl an erforderlichen Tieren.

Verfeinerung: Die Mäuse werden mittels des jeweils zweckdienlichsten Experiments untersucht werden. Dadurch kann die Anzahl der verwendeten Tiere auf das Minimum reduziert werden, das genügt um unsere Hypothese zu beweisen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das Ziel dieses Versuches ist die Testung einer Anti-krebsvakzine. 1. Es soll zwischen 2 Impfstoffkandidaten entschieden werden. 2. Es werden Zusatzstoffe, die zur Wirksamkeit der Vakzine beitragen und die Dosierung getestet.

zu erwartender Nutzen: Das Ziel der Experimente, für die wir die zusätzlich benötigten BALB/c Mäuse beantragen, ist die Weiterverfolgung der kürzlich abgeschlossenen Experimente, auf deren Grundlage wir ein Tumor Transplantationsmodell in BALB/c Mäusen aufbauen konnten. Die bisher durchgeführten Experimente inkludierten unter Anderem die Austestung unterschiedlicher Mengen an Tumorzellen für die Transplantation in BALB/c Mäusen um die Kinetik der Tumorentwicklung zu bestimmen und optimale Bedingungen für nachfolgende experimentelle Untersuchungen auszuwählen. Basierend auf dem etablierten Immunisierungsplan im Transplantations-Modell müssen **einige Experimente neu evaluiert werden und auch Folgeexperimente werden durchgeführt**. Darüber hinaus haben wir kürzlich die Experimente mit transgenen Mäusen abgeschlossen, die ebenfalls unter diesem Ethikantrag verwendet werden und eine Antitumorwirkung durch zwei Mimotopkandidaten zeigen. Da sich jedoch der Phänotyp der transgenen Mäuse schon bei naiven Mäusen signifikant von unseren früheren Beobachtungen unterschieden hat und da diese Experimente viel länger als das Transplantationsmodell sind, werden wir die obigen beiden Mimotope in transplantierten BALB/c Mäusen erneut untersuchen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Versuch soll an Mäusen durchgeführt werden. Dazu werden die Mäuse 4- malig immunisiert, vor Beginn und abschließend werden Blutproben entnommen. Nach dem Abschluss des Impfschemas werden die Mäuse getötet. Die für die Immunisierung verwendeten Peptide sind als gut verträglich getestet. Es wurden ursprünglich 465 Mäuse beantragt, davon 420 BALB/c, die für die Verwendung in einem Tumor-Transplantationsmodell gedacht waren. Basierend auf den vielversprechenden Ergebnissen unseres etablierten Transplantationsmodells beantragen wir nun 486 zusätzliche BALB/c Mäuse, um Follow-up Experimente durchführen zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

465 + 486 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Wirkung einer Vakzine ist ein komplexer immunologischer Vorgang der in mehreren lymphatischen Organen im Sinne eines immunologischen Netzwerks stattfindet und kann nicht nur an isolierten Zellen, Zellkultur, in vitro getestet werden.

Verminderung: Unter Mitwirkung eines Biostatistikers wurde die geringste erforderliche Anzahl der Tiere berechnet, die für eine statistische Auswertung der Ergebnisse notwendig ist.

Verfeinerung: Die Tiere werden von Mitarbeitern und vom ausgebildeten Fachpersonal versorgt. Durch eine engmaschige Überwachung und Kontrolle der Tiere wird ein angemessener Gesundheitszustand gewährleistet. Die Durchführung der Versuche, Tierhaltung und Hygiene-Maßnahmen entsprechen dem TVG 2012.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Jänner 2021 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Der chronisch thromboembolische Lungenhochdruck oder CTEPH ist eine schwere progressive Erkrankung die ohne adäquate Therapie innerhalb von wenigen Jahren zum Tod führt. Der thrombotische Verschluss der kleinen Gefäße in der Lungenstrombahn führt zu einer Abnahme der Gasaustauschfläche und daraus resultieren klinische Symptome wie z. B. Atemnot. Des Weiteren kommt es durch den Verschluss der Lungengefäßen zu einer erhöhten Nachlast des Herzen und dementsprechend zur Rechtsherzbelastung. Dieser führt unbehandelt zum Rechtsherzversagen und zum Tod. Ziel dieses Projektes ist es Schlüsselproteine zu entdecken die einen Einfluss auf die Thrombusauflösung haben und dementsprechend in Zukunft als Therapieziel verwendet werden können.

zu erwartender Nutzen: Gewinnung von Informationen über mögliche Schlüsselmechanismen in der Pathogenese der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertension und der daraus resultierenden Möglichkeit für die Entwicklung neuer Therapien.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Aufgrund des operativen Eingriffes können die Tiere Schmerzen haben, welche aber aufgrund der intraoperativen Schmerztherapie, der initial postoperativen Schmerztherapie und der darauffolgenden Verabreichung von Schmerzmedikamenten ins Trinkwasser minimiert wird.

2. Art und Anzahl der Tiere

342 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die in diesem Antrag behandelten Fragestellungen werden bereits seit längerer Zeit in unserem Labor bearbeitet. Zellkulturversuche mit HUVEC's und in vitro Versuche spiegeln leider nicht die Komplexität der Thrombusresolution und die Pathogenese des Lungenhochdruckes wieder. Zur endgültigen Beurteilung des komplexen in vivo Geschehens sind diese in vivo Versuche unvermeidbar.

Verminderung: Durch standardisierte Tierhaltung und Versuchsbedingungen soll die biologische Streuung der Ergebnisse minimalisiert werden. Die Tierzahlen der Untersuchungsgruppen wurden durch genaue Fallzahlplanung bei gleichzeitig akzeptabler Standard-Abweichung (Power-Analysis) auf die minimal erforderliche Anzahl reduziert.

Verfeinerung: Alle unsere Versuche finden unter streng standardisierenden Bedingungen statt um eine möglichst geringe Streuung zu gewährleisten. Auch die Tatsache, dass wir optimal "gematchte" Kontrollen verwenden werden (gleiches Geschlecht, Alter und genetischer Hintergrund), trägt zur Verringerung der Tierzahl bei. Durch die Verwendung von High-Tech-Equipment und enge Zusammenarbeit mit dem Tierpflegepersonal versuchen wir die Belastungen für die Tiere äußerst gering zu halten. Weiters werden angemessene Methoden zur Anästhesie, Analgesie und Schmerzlinderung angewandt.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Juli 2019 sowie bis spätestens 31. Juli 2020 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das Projektziel ist es, die Effekte von N-Acetylcystein (N-ACC) auf das Hörvermögen nach Cisplatin Gabe genauer zu untersuchen und existierende Applikationsprotokolle zu verbessern. Der Hörverlust durch Cisplatin ist eine Langzeitfolge der Chemotherapie, welche die Lebensqualität der Patienten zusätzlich zu den Belastungen durch die Krebsdiagnose und die Chemotherapie deutlich einschränken kann. Da eine systemische Gabe von Antioxidantien wie N-ACC in hoher Dosierung die Effektivität von Cisplatin einschränken könnte, ist es von großer Bedeutung eine lokale Therapieoption zu etablieren und zu optimieren.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen liegt in einer besseren Charakterisierung der pharmakologischen Eigenschaften von N-ACC sowie in einer Verbesserung der Therapieoptionen für den Cisplatin induzierten Hörverlust. Dies könnte das Hörvermögen und die Lebensqualität der Patienten nach Chemotherapie deutlich positiv beeinflussen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden für die Tiere liegt in den bekannten Nebenwirkungen einer Cisplatin Applikation (z. B. Hörverlust, Gewichtsverlust). Zusätzlich erhalten die Tiere einige kurze Narkosen um Injektionen in das Mittelohr durchführen zu können und um das Hörvermögen der Tiere mittels Hirnstammaudiometrie zu überprüfen.

2. Art und Anzahl der Tiere

218 Meerschweinchen

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Messung von Effekten auf das Hören sowie von Innenohrkonzentrationen von Medikamenten ist nur im Tiermodell möglich, weshalb zur Beantwortung der Fragestellungen dieser Studie nicht auf alternative Methoden zurückgegriffen werden kann.

Verminderung: Um die Anzahl der Tiere möglichst gering zu halten, wurde der Versuch stufenweise geplant. Die Maximalzahl der Tiere wird daher nur bei positiven Ergebnissen in den Zwischenauswertungen benötigt.

Verfeinerung: Sowohl die Hörmessungen als auch die Applikationstechniken werden ständig evaluiert und wo möglich weiter verfeinert um die Narkosedauern und die Effekte auf die Versuchstiere möglichst gering zu halten.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Jänner 2020 sowie bis spätestens 31. Jänner 2022 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das Ziel dieses Projekts ist es, die Rolle eines Proteins anhand eines Mausmodells in der Entwicklung und Progression von Anaplastischen-Großzelligen Lymphomen zu untersuchen. Diese bestimmte Art eines Lymphoms tritt im Menschen meist bei Kindern und jungen Erwachsenen auf und wird in 50% aller Fälle von einem Tumor förderndem Fusionsprotein verursacht. Wir haben in früheren Experimenten und mehreren Vorversuchen ein Protein identifiziert, das eine wichtige Rolle in der Lymphom Entstehung spielt. In den jetzt geplanten Tierversuchen, sollen 5 wichtige Fragen geklärt werden: 1. Was ist der molekulare Signalweg in welches unser identifiziertes Protein involviert ist? 2. Wie groß ist der Einfluss der zellulären Umgebung auf das Tumorwachstum? 3. Zu welchem Zeitpunkt beginnt die Tumorentstehung? 4. Können bildgebende Verfahren den Disseminationszeitpunkt der Lymphome bestimmen? 5. Können Xenograft Modelle mit humanen Zelllinien in der Maus molekulare Mechanismen weiter klären? Unsere Ergebnisse aus dieser Studie haben einen besonders wichtigen Einfluss auf die Humanmedizin, da derzeit eine klinische Studie mit Angriffspunkt des von uns untersuchten Proteins durchgeführt wird.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt hat direkten Einfluss auf die menschliche Gesundheit, da bereits eine klinische Studie basierend auf unseren Daten begonnen wurde. Unsere Experimente werden unterstützend in der Klärung des molekularen Signalwegs und der Wirkungsweise der in Kombinationstherapie verwendeten Medikamente sein. Im Weiteren wird unsere Studie wichtige Einblicke in die Funktion der Tumorumgebung in der Lymphom Entstehung geben, über das bis heute relativ wenig bekannt ist.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der maximale Schaden für die betroffenen Versuchstiere wird als schwer angegeben, da das verwendete Mausmodell viele Aspekte der menschlichen Erkrankung widerspiegelt und einen rasch wachsenden Thymus-Tumor zur Folge hat. Durch genaues Überwachen des Gesundheitszustandes und der Tumorgroße der Versuchstiere wird versucht die Dauer der Belastung so kurz als möglich zu halten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse unterschiedlichen Genotyps: Gesamtzahl der Mäuse für experimentelle Studien für 5 Jahre Studiendauer: **insgesamt 1448 Mäuse**

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Durch vorherige Durchführung von Laborversuchen, Auswertungen von bereits vorhandenen humanen Daten und Überlebensstatistiken von Patientendaten konnte bereits eine Beteiligung des zu untersuchenden Proteins in der Lymphomentstehung festgestellt werden. Unser Ziel ist es, so viele Experimente wie möglich in Maus und/oder humanen Zelllinien mittels gentechnischer Manipulationsmethoden durchzuführen um die Anzahl an tatsächlichen Versuchstieren gering zu halten. Außerdem werden wir die betroffenen Versuchstiere mittels bildgebenden Verfahren auf die Tumorentstehung und Dissemination untersuchen. Diese Methoden werden uns helfen in Zukunft die Tumore schneller zu erkennen und dementsprechend rascher auf die Auswirkungen für das Versuchstier reagieren zu können.

Verminderung: Die Anzahl der Studientiere wurde durch Berechnung der Stichprobengröße ermittelt. Weiterhin wird die Streuung der Ergebnisse durch Standardisierung der Haltungsbedingungen und der Methodik so gering wie möglich gehalten und so die Anzahl der Tiere auf das erforderliche Mindestmaß reduziert.

Verfeinerung: Die Analyse der transgenen Mäuse wird mit der Beteiligung anderer hochkarätiger Experimentatoren/Kooperationspartner durchgeführt, die umfangreiche Kenntnisse in der jeweils erforderlichen experimentellen Arbeit besitzen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Dezember 2022 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Ausbildung an Hochschulen oder Ausbildung zwecks Erwerb, Erhaltung oder Verbesserung von beruflichen Fähigkeiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das Ziel dieses Projektes ist es, Erkenntnisse über den Arbeitsplatz in der Schlüsselochchirurgie zu gewinnen und sie dadurch sicherer zu machen. Die Minimalinvasive Chirurgie arbeitet mit sehr kleinen chirurgischen Schnitten, was die Erholungsphase und Infektionsgefahr nach einer Operation verringert. Bei dieser Methode wird der Bauch mit CO₂ aufgeblasen, damit der Chirurg genug Platz hat, um die Organe zu sehen und sicher arbeiten zu können, ohne Organe zu verletzen. Allerdings wird durch den Druck auf die Organe und größeren Blutgefäße der Blutkreislauf und Stoffwechsel belastet. Studien haben gezeigt, dass es alternative Möglichkeiten gibt, um mehr Platz zu gewinnen, damit der Chirurg trotzdem ausreichend Raum zum Operieren hat, ohne den Druck im Bauchraum weiter erhöhen zu müssen und damit weniger Nebenwirkungen für den Patienten zu verursachen. In diesem Projekt sollen bei Schweinen, die bereits zu Ausbildungszwecken für laparoskopische Operationen verwendet werden, vergleichende Druckmessungen und Druckmessungen in verschiedenen Körperpositionen (Lagerungen) gemacht werden. Die Schweine werden in diesem Projekt wie üblich mit CO₂ aufgeblasen, bis 15 mmHg erreicht worden sind. Das Gas wird dann zur Gänze abgelassen und der Vorgang wiederholt. Durch diese Vordehnung beim ersten Aufblasen ermöglicht man bei einem zweiten Aufblasen das Erreichen des gleichen Arbeitsraumes bei einem deutlich niedrigeren Druck. Das bedeutet gleichzeitig auch weniger Nebenwirkungen für das Tier. Nach dem zweiten Aufblasen wird das Gas erneut abgelassen und noch einmal bis 10 mmHg aufgeblasen und das Aufblasen gestoppt. Dann werden die Schweine in verschiedene Körperpositionen verbracht und dabei wird der Druck im Bauch gemessen. Diese Daten werden dann verglichen und sollen Aufschluss über die optimale Lagerung des Körpers für den maximalen Arbeitsraum liefern.

zu erwartender Nutzen: Diese Daten sollen Informationen zum Einfluss des Vordehnungseffektes auf den Arbeitsplatz des Chirurgen liefern, um eine höhere nicht notwendige Druckbelastung und deren Nebenwirkungen in Zukunft zu vermeiden. Weiter sollen Informationen zum Einfluss der Körperlagerung von Patienten auf den Innenbauch-Druck und den Bauchraum gewonnen werden, um ebenfalls Nebenwirkungen von zu hohen Druckbelastungen zu vermeiden. Diese Daten liefern auch Erkenntnisse für andere Spezies wie Kleintiere (Hunde / Katzen), aber auch

Kinder oder Neugeborene, bei denen diese Raum-/Druckverhältnisse eine noch viel größere Rolle spielen, da der Bauchraum deutlich kleiner, Operationen dadurch schwieriger und Nebenwirkungen noch gefährlicher werden können. Insgesamt sollen diese Daten zur Operationssicherheit in der Laparoskopie und Erstellung von weiteren Guidelines in der Veterinärmedizin, wie auch in der Humanmedizin, dienen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es ist kein zusätzlicher Schaden für die Tiere zu erwarten. Eher das Gegenteil ist der Fall, da die Druckverhältnisse und die potentiellen Nebenwirkungen noch enger überwacht werden, als zuvor.

2. Art und Anzahl der Tiere

8 von einhundertfünf (105) Schweine, die für das Gesamtprojekt genehmigt wurden

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Um diese Daten sammeln zu können, müssen lebende Tiere untersucht werden, da nur sie über die Eigenschaften einer lebendigen Bauchwand, eines Blutkreislaufes und einer Lunge mit entsprechendem Stoffwechsel verfügen. Die Auswirkungen von unterschiedlichen Druckverhältnissen und Körperpositionen auf die Operationsbedingungen und den Zustand des anästhesierten Tieres (Organdurchblutung, Blutdruck, Sauerstoffversorgung,...), können nur am lebenden Tier verlässlich überprüft werden. Künstliche Modelle oder Tierkadaver wurden für die Projektplanung zwar im Vorfeld herangezogen, können aber ein Tiermodell nicht ersetzen.

Verminderung: Es werden Tiere verwendet, die bereits für Ausbildungszwecke genehmigt wurden. Sie werden in Vollnarkose laparoskopisch operiert. Es werden keine zusätzlichen Tiere für diesen Versuch verwendet.

Verfeinerung: Es werden außer der Änderung der Körperposition keine zusätzlichen Maßnahmen durchgeführt, die nicht bereits in der Laparoskopie-Ausbildung gemacht werden. Die Druck- und Volumenmessungen werden zusätzlich von Messgeräten kontrolliert und für die spätere Verarbeitung registriert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Atherosklerose und deren klinische Komplikationen, wie Myokardinfarkt und Schlaganfall, sind die häufigsten Todesursachen weltweit. Für die Entstehung der Atherosklerose spielen Hypercholesterinämie und Entzündungen eine bedeutende Rolle. Die genauen Umstände für die Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose sind allerdings nach wie vor ungeklärt. Mit Hilfe des immer detaillierteren Verständnisses der biochemischen Vorgänge in und zwischen Zellen und anhand von histologischen Befunden wird versucht die Ursachen und den biochemischen Ablauf zu klären. Bei den geplanten Versuchen handelt es sich um Tierversuche ohne operative Eingriffe, es werden Zellen des Knochenmarks durch intravenöse Injektionen zwischen den transgenen Mauslinien übertragen. Dies kommt einem Kanüleneinstich gemäß guter tierärztlicher Praxis gleich. Im Detail sollen hierbei verschiedene Gruppen von genetisch modifizierten Mäusen hinsichtlich des Ausmaßes atherosklerotischer Gefäßveränderungen untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Durch die Durchführung der beschriebenen Versuche soll die Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose besser verstanden werden, wodurch in Zukunft neue Vorbeugungs- und Therapieansätze entwickelt werden könnten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: ein etwas erhöhter Stresspegel durch die Bestrahlung und i.v. Injektion.

2. Art und Anzahl der Tiere

170 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da die Fragestellung der Relevanz und der Auswirkungen des Fehlens der von uns untersuchten Proteine auf den gesamten Organismus nur in vivo zu beantworten ist.

Verminderung: Bei der Erstellung des Versuchsplanes wurde darauf geachtet, dass die Versuche mit der geringstmöglichen Belastung und kleinstmöglichen Anzahl an Versuchstieren durchgeführt werden. Außerdem wird großer Wert darauf gelegt, die Projektversuche nur mit jener minimalen Anzahl an Mäusen durchzuführen, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Neben Blut werden sämtliche Gewebe in standardisierter Weise entnommen und nach Vorkühlung in Methylbutan in flüssigem Stickstoff und nach Formalinfixierung in Paraffin gelagert,

um eventuell nötige Nachbestimmungen unter Minimierung des Tierbedarfs durchführen zu können.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter Standardbedingungen in Gruppen gehalten und von ausgebildetem Personal gepflegt. Um das Wohlbefinden zu steigern und den Zuchterfolg zu erhöhen werden den Tieren Nistmaterial und Häuschen zur Verfügung gestellt. Die Tiere werden von Beginn der Unterbringung an den Umgang mit Menschen gewöhnt, um den Stress bei den Kontrollen und Messungen zu minimieren.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das gesättigte NAE-Derivat N-Stearyl ethanolamin (NSE) gehört zur Gruppe der Cannabinoide und ist eine biologisch aktive Substanz mit entzündungshemmender Wirkung. In unserem Forschungsvorhaben wollen wir die Effekte von N-Stearyl ethanolamin (NSE) bei einer neuronale Entzündung eingehen.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse dieser Studie werden sowohl Hinweise auf die Entstehung von Entzündungsprozessen liefern, als auch neue molekulare Angriffspunkte und daraus resultierend neue pharmakotherapeutische Ansätze für die Behandlung von systemischen und neurogenen Entzündungen beim Menschen eröffnen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Schaden für die Tiere ist mit der Belastung beim erkrankten Menschen vergleichbar. Die auftretenden Schmerzen sind gleich wie bei Patienten die unter Entzündungen leiden. Diese Studie wird mit Mäusen durchgeführt. Alter der Tiere: In die Studie werden 8-12 Wochen alte gesunde Mäuse eingeschlossen.

2. Art und Anzahl der Tiere

154 Mäuse werden in die Studie eingeschlossen.

Die Anzahl der Mäuse, die benötigt wird, um statistisch aussagekräftige Daten zu generieren, wurde aus Vordaten und der vorhandenen Literatur ermittelt.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: An der Entstehung von chronisch-entzündlichen Erkrankungen, sind verschiedene pathophysiologische Faktoren und zahlreiche Zelltypen beteiligt. Die verschiedenen Zelltypen interagieren untereinander nur im funktionierenden Organismus. Aus diesem Grund können Fragestellungen nicht oder nur schlecht in einem isolierten Organsystem oder einer Zellkultur adressiert werden und verlangen den Einsatz von murinen Krankheitsmodellen.

Verminderung: Abgeleitet aus in vitro Daten und Daten aus der Literatur wird die Anzahl der Mäuse in den Versuchsgruppen auf ein Minimum, welches noch eine statistische Signifikanz erlaubt, zu halten. Gleichzeitig sollen in allen Versuchen immer mehrere Parameter bestimmt werden, um zusätzliche Versuche zu vermeiden_und das

vorhandene biologische Material optimal auszunutzen. Dies wird durch genaue Planung des Versuchsablaufs erreicht.

Verfeinerung: Die Tiere werden von geprüften Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Für das Wohlbefinden der Tiere wird ihnen Enrichment in Form von Nestmaterial und Tunneln zur Verfügung gestellt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Als Ziel dieses Projektes wurde definiert, durch die Applikation von mesenchymalen Stammzellen unter klinischen Bedingungen (Exzision unter Narkose mit anschließender lokaler Applikation von MSC) eine beschleunigte Wundheilung mit geringerer Tendenz zu Infektionen und/oder gestörter Wundheilung nachzuweisen.

zu erwartender Nutzen: Verbesserung der Wundheilung und des Wundmanagements nach Verletzungen oder chronischen Wunden, Verbesserte Neogenese im Wundbereich, Verwendung im klinischen Alltag.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es erfolgen zwei Biopsien am Rücken der Tiere unter Vollnarkose, nach dem ausschleichen der Narkose bekommen die Tiere eine primäre Analgesie und eine single-shot Antibiotikatherapie, zusätzlich werden die Tiere die folgenden sieben Tage durchgehend schmerztherapiert - Es wird mit einem Schmerzausmaß wie beim Menschen gerechnet.

2. Art und Anzahl der Tiere

135 weibliche Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die geplanten Versuche müssen in vivo abgehandelt werden, da es nötig ist diese an einem vitalen Wundbett durchzuführen um zu sehen, wie sich die Wundregeneration unter Einfluss von mesenchymalen Stammzellen verhält.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere wird aber im aktuellen Projekt auf das absolut Nötigste vermindert jedoch werden so viele Tiere herangezogen wie für eine adäquate statistische Auswertung notwendig sind.

Verfeinerung: Die OP-Wunden am Rücken sind sehr klein und heilen innerhalb von wenigen Tagen aus, wobei während dieser Zeit die Tiere kontinuierlich analgetisch versorgt werden. Für das Wohl der Tiere wird neben der Standardtierhaltung zusätzliches Enrichment, wie Nestbaumaterial in Form von Nestpaks und Zellstoff bereitgestellt. Des Weiteren wird versucht den Stress der Tiere so weit wie möglich zu reduzieren, indem sie durch entsprechendes Handling vom Tierpflegepersonal an den Menschen gewöhnt werden. So ist sichergestellt, dass die Mäuse an Berührungen und

sonstiges Handling gewöhnt sind und der diesbezügliche empfundene Stress während der Experimente reduziert ist.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Durch das häufige Auftreten von ausgeprägten kardiovaskulären Nebenwirkungen, hauptsächlich Bluthochdruck, können Leukämiepatienten mit verfügbaren Medikamenten, sogenannten Tyrosinkinase-Inhibitoren, nur eingeschränkt behandelt werden. Dadurch wäre es wichtig, die zu Grunde liegenden Mechanismen, welche den Medikamenten induzierten Bluthochdruck hervorrufen, zu erforschen. Weiters wäre es sinnvoll die darauf basierenden möglichen therapeutischen Ansätze, welche den Bluthochdruck verhindern könnten, zu testen.

zu erwartender Nutzen: Resultate dieser Studie sollen essentielle Informationen über die Tyrosinkinase-Inhibitoren und dessen induzierten Mechanismen des Bluthochdrucks liefern, sowie pharmakologische Konzepte zur Prävention und Bekämpfung von Bluthochdruck bei behandelten Patienten vorschlagen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Da die Mäuse am Ende der Experimente durch zervikale Dislokation getötet werden und die Implantation von osmotischen Minipumpen unter Narkose durchgeführt wird, sind die Tiere in allen unseren Experimenten ausnahmslos schmerzfrei. Wegen relativ langen Behandlungszeiten (ca. 14 Tage) mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (**Verabreicht in Futter**) und zusätzlicher Behandlung mit anderen Medikamenten (verabreicht in Trinkwasser, Futter, mittels osmotischen Mini-Pumpen oder Magensonde) sind die Mäuse einer mittleren Belastung ausgesetzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Erforschung der induzierten Mechanismen des Bluthochdrucks durch die Tyrosinkinase-Inhibitoren und zur Testung von möglichen therapeutischen Einsätzen gegen Bluthochdruck werden insgesamt 228 Mäuse verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Da an der Blutdruckregulation verschiedene Organe und physiologische Prozesse beteiligt sind, können die Mechanismen für die Entstehung des Bluthochdrucks sowie das Austesten der pharmakologischen Konzepte zur Verhinderung bzw. Therapie des Bluthochdrucks ausnahmslos in vivo untersucht werden. Daher ist eine Vermeidung des beantragten Tierversuches nicht möglich.

Verminderung: Die Anzahl der Mäuse wird auf ein Minimum reduziert. Dies wird erreicht durch (i) genaue Planung der Versuche und deren Abläufe, sodass in einem

Experiment mehrere Parameter untersucht werden können, und durch (ii) eine genaue Planung der Versuche abgeleitet aus in vitro und ex vivo Versuchen, damit mit wenigen Tieren eine statistische Signifikanz erreicht werden kann.

Verfeinerung: In den geplanten Versuchen soll das Wohlergehen der Tiere bestmöglich verbessert werden, indem diese verstärkt kontrolliert und versorgt werden (die Käfige enthalten „Enrichment“ wie Nestwolle bzw. Papierfalttücher und Häuschen).

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Mit dieser Projekterweiterung möchten wir eine neue Methode einführen, die in kleinstmengen von Blut (ein Tropfen) hunderte von Metaboliten (Einzelbestandteile des Stoffwechsels) detektieren kann. Zunächst möchten wir diese Messung im Vollblut und in Leber, Herz, Milz und Gehirn durchführen. Außerdem möchten wir feststellen, ob eine veränderte Nahrungszusammensetzung (verschiedene Konzentrationen von Eisen) bei den Tieren zu einer Veränderung des Profils führt. Wir planen in den nächsten 18 Monaten Versuche mit insgesamt 120 Tieren.

zu erwartender Nutzen: Nachdem die Methode eingeführt wurde, kann im Versuchstier und vor allem im Menschen bei bestimmten Eisenüberladungskrankheiten mit einem Tropfen Blut die Krankheit genauer diagnostiziert werden. Außerdem erwarten wir mit dieser neuen Messmethode die Therapie zu optimieren und bestmöglich überwachen zu können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden mit verschiedenen Nahrungszusammensetzungen gefüttert und für die Messung wird ihnen minimal-invasiv ein Tropfen Blut abgenommen. Wir erwarten somit einen sehr geringen bzw. nicht beobachtbaren Schaden für die Versuchstiere.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Anzahl der Mäuse wird von 1184 Mäuse auf 1304 Mäuse erhöht.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Nicht möglich, da diese riesige Anzahl von Stoffwechselprodukte nur in einem vollständigen biologischen System mit allen funktionierenden Organen und Geweben möglich ist.

Verminderung: Da im gleichen Tier hunderte von Metaboliten gemessen werden, erwarten wir uns bei späteren Versuchsreihen eine signifikante Verminderung der Anzahl von Versuchstieren.

Verfeinerung: Diese Experimente dienen vor allem der künftigen Verfeinerung von Tierversuchen im Mausmodell. Wir benötigen nämlich nur einen einzigen Tropfen Blut, der mit einem kleinen Stich mittels einer Lanzette (vergleichbar mit einer Glukosemessung bei Diabetikern) gewonnen wird, um eine Vielzahl von Messwerten zu generieren. Bisher wurden diese Messwerte mit unterschiedlichen Methoden

gewonnen, welche in der Summe eine große Anzahl von Blut und Tiere bedeuteten. Dies war mit entsprechendem Stress für die Tiere verbunden. Im Gegensatz hierzu kann ein einzelner Blutropfen sehr schnell und einfach gewonnen werden.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Projektziele: Obwohl ca. 20 % der Bevölkerung in Europa unter chronischen Schmerzen leiden, sind die Optionen zur Therapie dieser chronischen Schmerzen derzeit sehr unbefriedigend und vor allem die Behandlung neuropathischer Schmerzen stellt für Schmerztherapeuten immer noch eine große Herausforderung dar, die häufig ohne Erfolg bleibt. Daher ist es wichtig, neue Strategien für die Behandlung chronisch neuropathischer Schmerzen zu entwickeln.

zu erwartender Nutzen: Es wird erwartet, dass sich aus dem Projekt neue Strategien zur Therapie von chronischen neuropathischen Schmerzen ergeben.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Nach Nervenläsion entwickelt sich beim neuropathischen Schmerzmodell eine mechanische Berührungsüberempfindlichkeit, das Nervenregenerations-Modell ist nach Wundheilung nicht schmerzhaft. Sich möglicherweise entwickelnde geringe Spontanschmerzen sind für beide Modelle bisher kaum untersucht.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 4800 Mäuse **für 3 + 3 Jahre** beantragt

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Aufgrund der Komplexität des Schmerzentstehung kann letztendlich die Untersuchung der Schmerzpathogenese sowie neuer Schmerztherapien nur in vivo erfolgen. Nach erfolgter Validierung in vivo unter Minimierung der Versuchstierzahlen, können weitere Arbeiten an Tierversuchersatzmodellen durchgeführt werden.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wird dadurch vermindert, dass im Anschluss an die sensomotorische Untersuchung ex vivo Modelle sowie Zellkulturmodelle hergestellt und damit weitere Daten gewonnen werden um eine möglichst effiziente Verwendung zu gewährleisten.

Verfeinerung: Durch die Verwendung neuer Methoden wie der Aufzeichnung von Vokalisationen sowie der Beobachtung des spontanen Verhaltens zur Erforschung spezifischer Krankheitsassoziierter Verhaltensmuster werden die Verfahren verfeinert und eine zusätzliche Belastung, z. B. durch direkte Interaktion mit dem Untersucher, minimiert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Projektziele: Die Anämie der chronischen Erkrankung (ACD), an der viele Krebs-, Rheuma- und Arthritispatienten leiden, ist nach der Eisenmangelanämie die zweithäufigste Blutarmutform. Bei Patienten, die sich in stationärer Behandlung befinden, ist sie sogar die häufigste und führt bei den betroffenen Patienten zu einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität. Häufig wurden Patienten, die an einer ACD litten, mit Erythropoietin (EPO) behandelt. Nur zeigt sich leider in letzter Zeit, dass EPO vor allem in Tumorpatienten auch deutliche, ungewünschte Nebenwirkungen haben kann. Da in den letzten Jahren durch intensive Forschung ein großer Wissenszuwachs über die zu Grunde liegenden Mechanismen möglich war, wurden neue Therapiekonzepte entwickelt. Diese basieren hauptsächlich darauf, dass man versucht, negative Effekte des aktivierten Immunsystems auf die Blutbildung zu reduzieren bzw. vermehrt Eisen, das für die Bildung des roten Blutfarbstoffs unbedingt nötig ist, vermehrt aus den körpereigenen Fresszellen zu mobilisieren. Unser Interesse fokussiert sich auf ein Modell der ACD bei Ratten mit einer chronischen Gelenksentzündung. Die bisherigen Daten zu diesem Tiermodell zeigen eindeutig, dass es große Ähnlichkeit mit der beim Menschen auftretenden ACD aufweist und somit Daten aus dem geplanten Projekt gut auf den Menschen übertragbar sind. **Mit Hilfe dieser Versuche sollen spezifische Eigenschaften der ACD im Vergleich zur Eisenmangelanämie herausgearbeitet werden, um die unterscheidende Diagnose der beiden sehr ähnlichen Anämieformen zu ermöglichen.**

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll helfen, die Therapie von Patienten, die an einer chronischen Blutarmut im Rahmen von Krebserkrankungen und Rheuma leiden zu verbessern und damit ihre Lebensqualität zu steigern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den Ratten wird eine Gelenksentzündung und damit einhergehend eine Anämie durch Applikation einer speziellen Substanz erzeugt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt sind 2262 Ratten in diesem über 5 Jahre laufenden Projekt vorgesehen.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Grundlegende Ergebnisse zum Wechselspiel von Eisenstoffwechsel, den Eisengaben und der Bildung neuer Blutkörperchen können in Zellkulturversuchen gewonnen werden und wurden für das beantragte Tierversuchsvorhaben bereits im Vorfeld sorgsam und detailliert gewonnen.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde auf der Grundlage von Vorprojekten und Literatur so gewählt, dass eine statistisch valide Aussage bei einer möglichst geringen Anzahl an Tieren möglich ist.

Verfeinerung: Die Tiere werden bei Versuchsende in tiefer Allgemeinnarkose getötet. Sollten in einem Experiment die vordefinierten Abbruchkriterien erreicht werden, werden dennoch alle relevanten Parameter bestimmt und wertvolle Daten erhoben.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Jänner 2022 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Ausbildung an Hochschulen oder Ausbildung zwecks Erwerb, Erhaltung oder Verbesserung von beruflichen Fähigkeiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Im Rahmen der Ausbildungen werden unter Aufsicht von berufserfahrenen Personen systematische Untersuchungsgänge am Tier und praktische Tätigkeiten, die üblicherweise im Berufsalltag angewendet werden, erlernt.

zu erwartender Nutzen: Die angeleiteten Personen werden auf die fachgerechte und tierschutzkonforme Ausübung beruflicher Tätigkeiten vorbereitet.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden der Tiere geht nicht über Fixationsmaßnahmen und einen Kanüleneinstich bei Applikationsmethoden hinaus.

2. Art und Anzahl der Tiere

600 Hühner, 100 Puten

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Berufspraktische Tätigkeiten, die an lebenden Tieren durchgeführt werden müssen, können nur an lebenden Tieren erlernt werden, sodass eine Vermeidung nicht möglich ist.

Verminderung: Es wurde nur jene Anzahl an Tieren eingeplant, die unerlässlich ist, um die praktischen Fertigkeiten am Tier zu erlernen.

Verfeinerung: Die Auszubildenden werden durch exakte theoretische Besprechung der einzelnen Tätigkeiten sowie das Üben an Attrappen auf die Durchführung der praktischen Übungen an lebenden Tieren vorbereitet. Dadurch können wiederholte Manipulationen an den Tieren vermieden und Belastungen auf das Mindestmaß reduziert werden. Alle Maßnahmen werden unter Aufsicht von beruflich erfahrener Fachpersonal durchgeführt, so dass den Tieren keine unnötigen Schmerzen, Leiden oder Schäden zugefügt werden.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

In diesem Antrag war es das Ziel, in einem Aortentransplantationsmodell in der Maus zu untersuchen, ob die einmalige Spendertherapie mit Statinen die chronisch verlaufende Gefäßverengung/-schädigung reduzieren kann.

Nutzen: Die gewonnenen Daten konnten zeigen, dass dies durch die oben genannte einmalige Therapie erzielt werden konnte. In behandelten Gefäßen wurden deutlich weniger Gefäßverschlüsse, sowie Gefäßverengungen nachgewiesen, was für eine schützende Wirkung von Statinen im Rahmen der Organtransplantation spricht. Der genaue zugrundeliegende Mechanismus konnte anhand dieses Antrags jedoch nicht geklärt werden, sodass weiterführende Untersuchungen notwendig und sinnvoll sind.

Schaden für die Tiere: Insgesamt wurden 228 Mäuse (C75bl6 und Balbc) verwendet. Der maximal beobachtete Schaden lag bei Grad mittel, was auf den operativen Eingriff der Aortentransplantation zurückzuführen ist. Kein Tier in der Langzeit-Überlebensgruppe musste aufgrund von Komplikationen und eines schlechten Allgemeinzustandes vorzeitig getötet werden. Die Tiere waren unmittelbar postoperativ mobil und in sehr gutem Allgemeinzustand.

2. Art und Anzahl der Tiere

228 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Nach wie vor gibt es keine geeigneten alternativen in vitro bzw. virtuellen Methoden, welche die natürlich vorkommenden Prozesse im Rahmen der chronischen Gefäßschädigung simulieren können und zur Untersuchung der oben genannten Fragestellung Anwendung finden können. Das hier genannte Tiermodell stellt nach wie vor die geeignetste Methode dar, um die Prozesse, welche im Rahmen des chronischen Gefäßschadens nach Organtransplantation auftreten, zu untersuchen.

Verminderung: In diesem Projekt wurden bei den Spendern die gesamte Hauptschlagader entnommen und ein Teil transplantiert und ein weiterer Teil unmittelbar untersucht. Hierdurch konnte die Anzahl der verwendeten Tiere deutlich verringert werden. Dies ist eine Maßnahme, welche auch in zukünftigen Projekten angewandt werden kann. Zusätzlich wurde durch Zwischenanalysen der Erfolg der Therapie untersucht und bei nicht beobachteten relevanten Unterschieden zur

entsprechenden Kontrollgruppe, wurde die Fortführung im gewählten Setting abgeändert, bzw. abgebrochen um die Zahl der Tiere weiter zu vermindern.

Verfeinerung: Des Weiteren wurden die Tiere vor, während sowie nach den Operationen durch geschultes Personal täglich mehrmals auf den Gesundheitszustand hin untersucht. Der postoperative Verlauf gestaltete sich in allen Tieren unauffällig, sodass kein Tier aufgrund von Schmerzen/Leiden oder chirurgischen Komplikationen wie z. B. Infektionen vorzeitig getötet werden musste.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Die beantragten Experimente dienen der Grundlagenforschung. Im Speziellen soll der Einfluss epigenetischer Mechanismen auf verschiedene Verhaltens-, Lern- und Gedächtnisleistungen in der Maus untersucht werden. Ein durch natürliche Züchtung entstandener Laborstamm mit verminderter Furchthemmung sowie ein genetisch verändertes Mausmodell werden im Hinblick auf die Regulation Chromatin-modifizierender Faktoren in Antwort auf verschiedene Versuchsschemata untersucht. Diese Studien sollen zu einem besseren Verständnis psychischer Erkrankungen des Menschen (z. B. Depressionen, Angststörungen) führen und in der Folge mögliche molekulare Ziele für die Entwicklung neuer Therapiestrategien liefern.

Rückblickende Bewertung: Die Studien die im Rahmen dieses Projekts durchgeführt wurden, brachten eine Reihe von interessanten Ergebnissen. Zum einen ist es gelungen, festzustellen, dass sich die Menge an bestimmten Faktoren, die das Chromatin verändern (auch molekulare Motorproteine genannt), im Hippocampus und der Amygdala während Prozessen des Lernens, Erinnerns und Vergessens von Furcht verändern und dass eine gestörte Veränderung dieser Chromatin-modifizierenden Faktoren mit Defiziten beim Vergessen von Furcht korreliert. Zum anderen konnte gezeigt werden, dass die Mutation eines dieser Faktoren zu stark verminderten Leistungen des Langzeitgedächtnisses führt, indem die korrekten Abläufe der genetischen Programme, die dafür notwendig sind, in Abwesenheit dieses Faktors gestört sind. Die Ziele dieses Projekts wurden daher in zufriedenstellender Weise erreicht.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden ca. 504 Mäuse zum Einsatz kommen. Vier verschiedene Verhaltenstests werden durchgeführt, wobei bei drei dieser Tests keine bis minimale Leiden verursachen.

Rückblickende Bewertung: Von den projektierten 504 Mäusen sind letztlich 200 Mäuse tatsächlich zum Einsatz gekommen. Von den verwendeten Mäusen waren 132 „gering“, keine „mittel“ und 68 „schwer“ belastet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Im Vorfeld wurden ausgedehnte Experimente und Planungen durchgeführt um die Anzahl der benötigten Versuchstiere so gering wie möglich zu halten. Dafür wurden

Methoden für molekulare Analysen optimiert und für den Gebrauch mit minimalen Probenmengen modifiziert. Da das Ziel dieser Studie die Erforschung molekularer Mechanismen bei Verhaltensabläufen ist, ist der Tierversuch die einzig mögliche Art die Forschungsfrage adäquat zu behandeln. Alle Tiere werden regelmäßig und sorgfältig von geschultem Personal kontrolliert und betreut. Sollten sich Anzeichen für krankhafte Veränderungen ergeben, werden diese Tiere umgehend auf schmerzfreie Art getötet.

Rückblickende Bewertung. Zusätzlich zu den im Vorfeld durchgeführten Untersuchungen zur Reduktion der Versuchstierzahl, wurde während des Projekts fortwährend geprüft, ob eine Reduktion möglich ist. Da die verschiedenen Tests nacheinander durchgeführt wurden, konnten die Ergebnisse des vorangegangenen Tests für die Planung der Gruppengröße des nachfolgenden Tests berücksichtigt und dadurch mehr als die Hälfte der Versuchstiere eingespart werden.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Ziel des Projektes war die Untersuchung zur Auswirkung einer maternalen Immunisierung gegen *Cystoisospora suis*, den Erreger der Saugferkelkokzidiose, auf die Ferkelgesundheit. Die geplanten Versuche zur Möglichkeit der maternalen Immunisierung gegen *C. suis* sollten zeigen, ob eine Immunisierung von Sauen (maternale Impfung) unter experimentellen Bedingungen ausreichend Schutz für die Ferkel bietet. Dafür wurden im ersten Teil der Untersuchungen Läufer Schweine nach unterschiedlichen Protokollen immunisiert, um die effektivste Technik zu erproben. Die Immunisierung war erfolgreich; Unterschiede zwischen den immunisierten Gruppen konnten nicht festgestellt werden. Anschließend wurden Sauen vor der Geburt mit den invasiven Stadien der Parasiten, den Merozoiten, infiziert und der Schutz der Ferkel vor experimenteller Infektion untersucht. Merozoiten sind bei einer natürlichen Infektion reichlich vorhanden, dennoch vermitteln diese Stadien keinen ausreichenden Schutz der Ferkel, so dass andere Entwicklungsstadien dafür untersucht werden müssen.

Der Nutzen für die Schweine sind neue Erkenntnisse zum Ablauf der Immunreaktion gegen *C. suis* in immunologisch reifen Tieren.

Der Schaden für die Tiere durch die Eingriffe beschränkt sich auf die kurzzeitige Fixierung und Blutentnahme in geringen Mengen sowie ausschließlich bei Ferkeln ein durch die experimentelle Challenge-Infektion herbeigeführter vorübergehender Durchfall, der zu Flüssigkeitsverlust und Gewichtsabnahme ohne Beeinträchtigung der Sauglust führte. Insgesamt benötigte ein Läufer eine antibiotische Behandlung aufgrund einer fiebrigen Erkrankung, die nicht mit der Infektion mit *C. suis* in Verbindung gebracht werden konnte. Drei Ferkel wurden von den Muttersauen erdrückt, eines starb aus ungeklärter Ursache und eines musste aufgrund seines schlechten Allgemeinzustandes (vermutlich aufgrund einer bakteriellen Sekundärinfektion) euthanasiert werden. Dies entspricht einer Verlustrate von 4,5%.

2. Art und Anzahl der Tiere

Teil 1: Läufer Schweine, 10 Wochen alt, 130 Stück (Gruppengröße: 13 Tiere/Gruppe; versch. Immunisierungsprotokolle); **TATSÄCHLICH VERWENDET: 70 Stück.**

Gruppengröße 10 Tiere; auf die Immunisierung mit inaktiviertem Material wurde nach

den Vorversuchen verzichtet. Teil 2: Sauen und ihre Würfe (Saugferkel; konventionelle Aufzucht): 12 Würfe (107 Ferkel), 6 Würfe/Gruppe.

Der tatsächlich aufgetretene Schweregrad des Versuchs war in Teil 1 (70 Läufer Schweine) gering. Die Tiere zeigten keine Anzeichen von Erkrankung aufgrund der Infektion, sie waren durch die Haltung in Gruppen nicht eingeschränkt. In Teil 2 war der Schweregrad für die 107 Ferkel mittelgradig (vorübergehender Durchfall bei erhaltener Sauglust) und bei den 12 Sauen aufgrund der Haltung im Kastenstand und den damit verbundenen Bewegungseinschränkungen für die Dauer des Versuchs (3 Wochen) schwer.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Da *C. suis* nur Schweine infiziert ist diese Tierart das einzige verfügbare Modell. Es gibt kein In-Vitro-Kultivierungssystem, in dem Immunreaktionen gegen *C. suis* getestet werden können. Saugferkel sind die Zieltiere für alle Behandlungskonzepte gegen *C. suis*, auch wie im vorliegenden Fall bei der Immunisierung der Muttertiere.

Verminderung: Die Gruppengrößen wurden aufgrund der bereits veröffentlichten Versuche zur Immunisierung von Sauen mit 13 Tieren/Gruppe errechnet. Die tatsächliche Gruppengröße konnte aufgrund des Studiendesigns auf 10 Tiere reduziert werden. Statt 10 wurden nur 7 Immunisierungsprotokolle verwendet, da sich weitere Protokolle als nicht zielführend herausstellten. Es wurde angenommen, dass die Unterschiede zwischen den Gruppen in Versuch 1 eine Entscheidung zulassen, welches Immunisierungsregime das geeignetste ist. Dadurch reduzierte sich die Gruppenanzahl im Folgeversuch auf 2 Gruppen, die Immunisierungs- und die Kontrollgruppe (Sauen bzw. die Würfe als statistische Einheit, wobei Ferkeltausch die Gruppengröße vergrößert). Auf eine nicht infizierte Kontrolle wurde im 2. Teil verzichtet, da dazu aus einer früheren Studie bereits Daten vorhanden waren.

Verfeinerung: 1. Teil, Immunisierung von Läufern: Ferkel sollten in Flatdecks verbracht werden; tatsächlich war es aufgrund des Mischdesigns möglich, Tiere in Bodenhaltung mit Stroh in größeren Buchten zu halten, da die Oozystenausscheidung vernachlässigbar war. 2. Teil, Sauenimmunisierung: Die Sauen erhielten Stroh zur Beschäftigung und als Liegematerial. Die Ferkel verblieben bei der Muttersau bis zum Ende des Versuchs, der Ferkelbereich war ebenfalls mit Stroh sowie einer Wärmelampe (Rotlicht) im Nestbereich versehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Ziel: Bestimmung eines genetischen Einflusses des Wirtes auf eine Adenovirusinfektion

Nutzen: Im vorliegenden Versuch wurden Kenntnisse über einen möglichen genetischen Einfluss der Versuchstiere auf eine Adenovirusinfektion untersucht. Die Ergebnisse dienten primär dazu, die Pathogenese der Erkrankung in einem verlässlichen Model zu überprüfen. Untersuchungen über den möglichen genetischen Einfluss des Wirtes auf die Infektion sind von höchster Bedeutung, für die Reproduktion der Erkrankung und zur Entwicklung von Bekämpfungsstrategien.

Schaden für die Tiere: Bei nicht geschützten Tieren und Kontrolltieren kam es zu einer Leberschädigung, in deren Verlauf auch Tiere starben.

30 Hühner litten unter schweren klinischen Symptomen (Schweregrad schwer), 8 Tiere hatten mittelschwere klinische Symptome (Schweregrad mittel) und 174 Tiere zeigten keine klinischen Symptome (Schweregrad gering) und wurden dem geringen Schweregrad zugeordnet.

2. Art und Anzahl der Tiere

212 spezifiziert pathogen-freie (SPF) Tiere

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Ein Tierversuch ist in diesem Fall unerlässlich, da die Auswirkung eines genetischen Einflusses der Tiere auf die Infektion untersucht werden sollten. Dieses Ziel ist mit Alternativmethoden nicht zu erreichen.

Verminderung: Es wurde jene minimale Anzahl von Tieren verwendet, die zugleich die statistische Berechenbarkeit der Ergebnisse sicherstellte.

Verfeinerung: Die Tiere wurden ihrer Art entsprechend untergebracht und angemessen ernährt. Regelmäßige Beobachtungen, klinische Untersuchungen, Überprüfen des Gesundheitsstatus der Tiere sowie die Festsetzung von Abbruchkriterien haben dazu geführt, dass protrahiertes Tierleid verhindert bzw. verringert werden konnte. Bei Tieren bei denen die Krankheit, entsprechend eines etablierten Scoringsystems, entsprechend fortgeschritten war wurden euthanasiert.